

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1936-1937

N° 18

DOSAGE DU CINÉOL DANS LES ESSENCES

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le

1937

PAR

Marcel-Paul-Émile BOURDEAU

Pharmacien supérieur

Licencié ès sciences

Ex-interne et ex-chef de Laboratoire de Chimie biologique
à l'Hôpital Saint-Louis

JURY { MM. E. TASSILLY, *Président.*
R. FABRE, *Professeur.*
P. FLEURY, *Agrégé.*

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1937

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1936-1937

N° 18

DOSAGE DU CINÉOL
DANS LES ESSENCES

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le 1937

PAR

Marcel-Paul-Émile BOURDEAU

Pharmacien supérieur

Licencié ès sciences

Ex-interne et ex-chef de Laboratoire de Chimie biologique
à l'Hôpital Saint-Louis

JURY { MM. E. TASSILLY, *Président.*
R. FABRE, *Professeur.*
P. FLEURY, *Agrégé.*

PARIS

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1937

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. GUÉRIN, *Doyen*, O. ✱, ☉ I.
P. LEBEAU, *Assesseur*, O. ✱, ☉ I.
P. DESPORT, *Secrétaire*, ✱, ☉ I.

PROFESSEURS

MM. GUÉRIN, O. ✱, ☉ I.	Botanique générale.
PERROT, O. ✱, ☉ I.	Histoire naturelle des Médicaments.
COUTIÈRE, O. ✱, ☉ I.	Zoologie.
LEBEAU, O. ✱, ☉ I.	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, O. ✱, ☉ I.	Chimie analytique.
GORIS, O. ✱, ☉ I.	Pharmacie galénique.
TASSILLY, O. ✱, ☉ I.	Physique.
DAMIENS, ✱, ☉ I.	Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. ✱, ☉ I.	Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, ☉ I.	Chimie organique.
LUTZ, ✱, ☉ I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ✱, ☉ I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I.	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. ✱, ☉ I.

Professeurs honoraires :

MM. BÉHAL, G. O. ✱, ☉ I, et DELÉPINE, O. ✱, ☉ I, membres de l'Institut, et GUERBET, ✱, ☉ I.

CHARGÉS DE COURS

MM. MARC HONNORAT, ✱, ☉ I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I.	Pharmacodynamie.
DELABY, ✱, ☉ I.	Hydrologie et Hygiène.
PICON, ☉ I.	Chimie minérale
BACH, ☉ I.	Microbiologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, ✱, ☉ A.	MM. MASCRÉ, ☉ I.	MM. BEDEL, ☉ I.
PICON, ☉ I.	FLEURY, ☉ I.	RÉGNIER, ☉ I.
	BACH, ☉ I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, ☉ I., <i>agréé</i> , chargé des T. P. de 1 ^{re} année	Chimie générale.
FLEURY, ☉ I. et RÉGNIER, ☉ I. : <i>agréés</i> , chargés des Travaux de	Chimie analytique.
SOUÈGES, ☉ I.	Micrographie.
LEROUX, ✱, ☉ I.	Physique.
DEVAL, ✱, ☉ I.	Microbiologie.
DELABY, ✱, ☉ I., PICON, ☉ I. et MASCRÉ, ☉ I. : <i>agréés</i> , chargés des Travaux généraux de 4 ^e année.	

Bibliothécaire en Chef : M. GARNIER, ☉ A.



A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR E. TASSILLY

Professeur de Physique à la Faculté de Pharmacie
Officier de la Légion d'honneur

A M. LE PROFESSEUR RENÉ FABRE

Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie
Professeur de Toxicologie à l'Institut d'Hygiène industrielle
et de Médecine du travail à la Faculté de Médecine de Paris
Pharmacien en chef du Groupe hospitalier
Necker — Enfants-Malades
Chevalier de la Légion d'honneur

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. FLEURY

Pharmacien en chef des Asiles de la Seine

*Que je tiens à remercier très vivement
d'avoir bien voulu faire partie de mon
jury de thèse.*

A MON MAITRE D'INTERNAT

M. H. LEROUX

Docteur ès sciences physiques
Pharmacien en chef de l'Hôpital Saint-Louis
Chef des Travaux pratiques de Physique
à la Faculté de Pharmacie
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui m'a inspiré le sujet de ce travail et
m'a guidé dans sa réalisation ; de qui j'ai
eu l'honneur de résumer les travaux sur
les phénols ; que je tiens, à ce titre et à
bien d'autres, à assurer de ma très respec-
tueuse et profonde reconnaissance.*

DOSAGE DU CINÉOL DANS LES ESSENCES

Le cinéol est un dérivé terpénique, qui, grâce à sa fonction éther-oxyde, possède de nombreuses affinités chimiques, en particulier, ses combinaisons avec les phénols ont fait l'objet de nombreuses études.

Sans connaître la publication de deux chimistes italiens, I. Bellucci et Grassi — publication que nous mentionnons plus loin [1] Tusting Cooking [15] avait remarqué qu'un mélange d'essence d'eucalyptus et de crésol commercial, placé dans un endroit frais, donnait lieu à la formation de cristaux transparents. Séparés soigneusement des eaux-mères, ces cristaux ont un point de fusion voisin de 50°. L'expérience fut répétée avec un grand nombre d'échantillons de crésol ; mais pour obtenir une cristallisation, il est nécessaire de refroidir à -10° et d'amorcer avec des cristaux provenant du premier essai.

Tusting Cooking reconnaît que les cristaux renferment un crésol et du cinéol. Pour identifier le crésol entrant dans cette combinaison, il mélange séparément le cinéol avec l'ortho, le méta, et le paracrésol. Il observe que l'orthocrésol seul donne lieu à une prise en masse cristalline en même temps que se produit un notable dégagement de chaleur. Pour les

deux autres crésols, il y a aussi élévation de température du mélange, mais sans formation de cristaux, même par refroidissement à -10° .

Il apparaît que le crésol employé dans la première expérience était particulièrement riche en orthocrésol alors qu'en général les produits commerciaux contiennent principalement des méta et paracrésols.

Cette combinaison cinéol-orthocrésol, signalée pour la première fois par Tusting Cooking et dénommée Crésinéol, lui sembla intéressante au point de vue pharmaceutique. Décidé à l'isoler à l'état pur, afin d'examiner ses propriétés, il entreprit de le préparer à partir de produits purifiés. Le cinéol est obtenu par distillation et plusieurs cristallisations fractionnées d'essence d'eucalyptus ; et l'orthocrésol, à partir du produit commercial fondant à 28° , par distillation fractionnée, de façon à obtenir un produit fondant vers 30° .

Il met en présence des quantités équimoléculaires des deux produits. Après élévation de température et refroidissement, il apparaît des cristaux dont le point de fusion est de 55.2 , point de fusion qui reste fixe après plusieurs cristallisations.

I. Bellucci et Grassi [1] trouvent que ce point de fusion est de 50° , mais il est probable que ces auteurs sont partis de produits moins purs que ceux préparés par Tusting Cooking. Ce dernier détermine aussi les autres constantes physiques du crésinéol ; fondu, ce corps ne semble pas avoir d'action caustique sur la

peau, et il est décomposé par les lessives alcalines en régénérant le cinéol.

I. Bellucci et Grassi établissent les courbes de cristallisation des mélanges de cinéol et de divers phénols ; phénol, α et β naphthols, ortho, méta et paracrésols, pyrocatéchine, résorcine, etc...

Enfin, en 1920, Tusting Cooking [16] propose une méthode cryoscopique de dosage du cinéol dans les essences d'eucalyptus. Le principe de ce dosage est la détermination du point de cristallisation du mélange en proportions déterminées d'orthocrésol pur et d'essence à analyser. Il établit dans ce but diverses courbes d'étalonnage au moyen de mélanges, de titre variable, de cinéol et de térébène (1). Il choisit spécialement le térébène, estimant qu'il renferme divers terpènes dont le point d'ébullition est voisin de ceux que l'on rencontre dans les essences d'eucalyptus ; il rejette le phellandrène, car, dit-il, les essences qui en contiennent ne figurent pas à la pharmacopée britannique. Il fait un autre étalonnage en employant comme diluant du cinéol, des sesquiterpènes provenant de l'essence de copahu. Enfin, il adopte pour le dosage du cinéol dans les essences la courbe obtenue avec la moyenne des deux séries de résultats.

1. Le térébène est un mélange de dipentène et autres hydrocarbures obtenu par distillation à la vapeur du produit de l'action de l'acide sulfurique sur l'essence de térébenthine.

Liquide incolore, ou jaune pâle, odeur agréable et caractéristique, goût aromatique. Presque insoluble dans l'eau.

Le point d'ébullition est compris entre 160 et 190° ; 80 % distille entre 165 et 185° en laissant seulement un résidu visqueux (B. P.)

La technique cryoscopique employée est très sensiblement celle qui a été adoptée par la pharmacopée britannique de 1932 [14].

Dans la dernière partie de son étude, Tusting Cooking compare les résultats de dosage du cinéol des diverses essences à ceux fournis par la méthode à l'acide phosphorique de la pharmacopée britannique de 1914.

Mais les températures de cristallisation du phénol et des crésols utilisés par Bellucci et Grassi et de l'orthocrésol de Tusting Cooking sont différentes des températures de cristallisation des mêmes produits préparés dès 1915 par H. Leroux, comme le montre l'examen du tableau suivant :

	Températures de cristallisation ou de fusion			
	Phénol	o. crésol	m. crésol	p. crésol
D'après :				
Bellucci et Grassi	42°5	30°	4°	36°
Tusting Cooking		30°		
H. Leroux	40°85	30°85	12°	34°7

Aussi H. Leroux nous proposa de reprendre en partie l'étude des diagrammes de cristallisation des combinaisons du cinéol avec le phénol, l'ortho, le méta, et le paracrésol et quelques xylénols. Nous avons établi également une courbe de cristallisation des mélanges d'orthocrésol et de cinéol, dilués par les terpènes rencontrés dans les essences commerciales.

Cette courbe d'étalonnage est un peu différente de celle de la pharmacopée britannique de 1932. Elle

est utilisée pour le dosage du cinéol dans les essences par la méthode cryoscopique ; nous avons comparé les résultats auxquels elle conduit à ceux que donne la méthode à la résorcine préconisée par la pharmacopée espagnole de 1930, et utilisant la formation d'un complexe cinéol-résorcine indiqué par Schimmel dès 1908. Inversement dans l'industrie des phénols, depuis de nombreuses années cette propriété de combinaison du cinéol et de l'orthocrésol est utilisée pour le dosage de ce dernier corps.

*
* * *

Nous exposons nos recherches dans l'ordre suivant :

CHAPITRE I. — *Préparation des produits phénoliques purs.*

Obtention du phénol pur.

Obtention de l'orthocrésol.

Obtention du métacrésol.

Obtention du paracrésol.

Influence de l'eau sur la température de cristallisation des phénols.

CHAPITRE II. — *Purification du cinéol.*

Diagramme de cristallisation du cinéol mélangé :

au phénol,

à l'orthocrésol,

au métacrésol,

au paracrésol,

à 3 xylénols (ortho, méta, para).

CHAPITRE III. — *Application au dosage du cinéol dans les essences.*

Choix de la combinaison cinéol-orthocrésol.

Séparation des terpènes de l'essence de Niaouli purifiée. Propriétés physiques.

Etalonnage.

Comparaison des résultats obtenus à ceux de la pharmacopée espagnole.

CONCLUSIONS.

CHAPITRE I

Préparation des produits phénoliques purs.

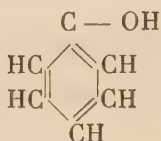
Dans ce chapitre, nous résumons les recherches de H. Leroux [9] concernant la préparation du phénol, celle des crésols, et indiquons quelques-unes des propriétés de ces corps.

Le phénol, les crésols, et les xylénols, proviennent industriellement du traitement de l'huile moyenne de distillation des goudrons de houille.

L'huile moyenne de point d'ébullition 180-240° est riche en phénol mais contient en outre du naphthalène qui, lorsqu'il est en quantité suffisante, cristallise par repos. Cette huile est fractionnée puis agitée avec de la soude diluée qui dissout les phénols en entraînant un peu d'huile neutre et des bases pyridiques solubles dans l'eau. Ces deux derniers groupes de produits sont éliminés par entraînement à la vapeur d'eau, et il reste une solution de phénates alcalins ; cette solution traitée par un courant d'anhydride carbonique, régénère les phénols qui viennent à la surface, forment une huile brune appelée phénol brut.

La distillation fractionnée de ce dernier donne le phénol, l'orthocrésol, et un mélange de méta et para-crésol.

Préparation du phénol.



Le phénol pur peut s'obtenir, soit à partir du benzène monosulfonate de soude, soit à partir de l'aniline ou du salol, soit enfin industriellement par transformation en hydrate de phénol, et c'est ce procédé qui sera indiqué.

Le phénol forme avec l'eau un hydrate fondant au voisinage de 16° , correspondant à la formule $2\text{C}^6\text{H}^5\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ contenant par conséquent 8,74 % d'eau.

Si l'on ajoute 10 gr. d'eau à 100 gr. de phénol de point du fusion voisin de 40° , on constate que les cristaux qui prennent naissance par refroidissement sont constitués uniquement par du phénol, la cristallisation en hydrate ne se réalisant en effet que si l'on amorce le liquide amené au voisinage de 16° à l'aide d'un cristal d'hydrate de phénol. Ce fait explique pourquoi la production de cet hydrate, découvert en 1865 par Calvert, industriel anglais, n'a pu être obtenue par les savants italiens Paterno et Ampola et aussi pourquoi l'existence de cet hydrate a été niée par le chimiste russe Alexeieff.

Il est curieux de constater que si au lieu d'employer du phénol presque pur on utilise un produit contenant 10 à 15 % de crésols, la formation d'hydrate a lieu spontanément. Cette circonstance est heureuse pour la purification du phénol au cours de la fabrication industrielle. La production de l'hydrate est le procédé le plus rapide pour obtenir le phénol pur. Les crésols ne fournissant pas d'hydrate ne peuvent en effet cristalliser dans ces conditions, et les autres impuretés, traces de naphtalène et de pyridine, restent en solution dans le liquide de cristallisation.

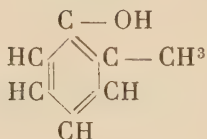
A un certain poids de phénol fondant à 40°5, on a ajouté 12 % d'eau. Le produit liquide homogénéisé est refroidi lentement, et dès que la température est au voisinage de 16°, l'addition d'un cristal d'hydrate réalise l'amorçage. Le refroidissement est alors continué jusqu'à 5° tout en agitant le mélange pendant cette opération, de façon à obtenir une bouillie cristalline.

L'hydrate de phénol cristallise dans un liquide au repos en très gros prismes, cette condition est peu avantageuse pour isoler un produit très pur, on sait que les cristaux emprisonnent de l'eau-mère. Au contraire la cristallisation troublée fournit l'hydrate en toutes petites aiguilles qu'un essorage rapide à froid débarrasse des eaux-mères contenant les impuretés. A la fin de l'essorage un clairçage à l'aide de l'eau glacée achève la purification.

Les cristaux recueillis fournissent alors par simple distillation un phénol pur fondant à 40°85, point de

fusion adopté par la pharmacopée française (Supplément 1920) [7], [8].

Orthocrésol.



L'orthocrésol s'obtient facilement dans un état de pureté assez grand, par rectification des parties enrichies en ortho, isolées, tant au cours de la fabrication du phénol qu'au cours de la préparation des méta-paracrésols.

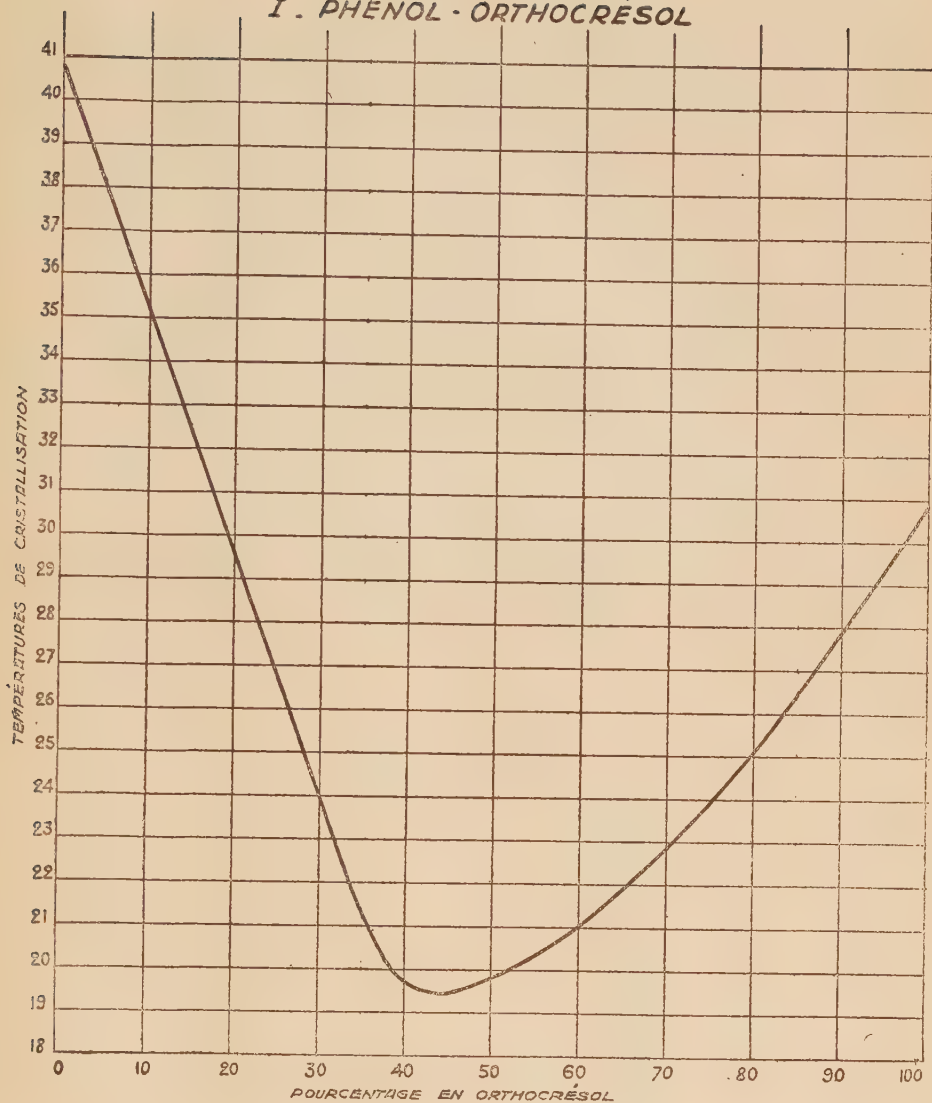
On recueille ainsi un produit fondant entre 28 et 30°, souillé soit par du phénol, soit par des méta et paracrésols. Plusieurs rectifications très soignées sont indispensables pour obtenir un tel produit. Ceci ne saurait étonner parce que les impuretés ont des points d'ébullition situés peu au-dessous et peu au-dessus du point d'ébullition de l'orthocrésol.

Purification de l'orthocrésol.

Pour préparer l'orthocrésol pur, on utilise un produit de point de fusion compris entre 28 et 29° qu'il est facile de se procurer.

Abandonné à cristallisation lente après fusion et amorçage vers 25°, cet orthocrésol fournit de beaux cristaux que l'on sépare des eaux-mères par un premier essorage.

I. PHÉNOL - ORTHOCRÉSOL



Les cristaux ainsi obtenus fondent vers $30^{\circ}5$; ils sont additionnés, après fusion, de 5 % d'eau et mis en refroidissement pour une nouvelle cristallisation amorcée vers $20-25^{\circ}$.

Les aiguilles ainsi formées sont séparées par essorage et claircées à l'eau glacée.

Une rectification de l'orthocrésol ainsi purifié permet, en éliminant 10 % au début et 10 % à la fin, de récupérer un produit incolore, très pur, cristallisant à $30^{\circ}85$, pouvant être conservé longtemps à l'état liquide.

Comme pour la plupart des composés organiques, la présence d'impuretés abaisse le point de fusion de l'orthocrésol ainsi que le montre la courbe I se rapportant à l'orthocrésol additionné de quantités croissantes de phénol.

TABLEAU (Courbe I).

Phénol-orthocrésol.

Pourcentage en orthocrésol	Température de cristallisation
—	—
0	$40^{\circ}8$
5	$38^{\circ}1$
10	$35^{\circ}3$
15	$32^{\circ}5$
20	$29^{\circ}8$
25	$26^{\circ}7$
30	$23^{\circ}8$
35	$21^{\circ}4$
40	$19^{\circ}7$
45	$19^{\circ}5$
50	$19^{\circ}8$
55	$20^{\circ}4$
60	21°

Pourcentage en orthocrésol	Température de cristallisation
—	—
65	21°9
70	22°8
75	23°8
80	25°
85	26°5
90	28°
95	29°5
100	30°8

A ce propos, nous devons faire la remarque suivante :

En refroidissant un mélange de phénol et de crésols, on observe généralement une surfusion s'il n'y a pas de cristaux présents dans le liquide ; celle-ci cesse spontanément ou par addition d'un cristal du corps formant la majeure partie du mélange. La température remonte alors pour se fixer à un maximum pendant un temps plus ou moins long. La température obtenue est le point de cristallisation ou de solidification.

Si l'on réchauffe alors doucement la masse en agitant continuellement avec le thermomètre, on observe une disparition graduelle des cristaux, la température de fusion est celle où les derniers cristaux disparaissent.

Dans le cas des corps purs, phénol pur, crésols purs, les deux points (point de fusion, point de solidification) se confondent ; et bien qu'il n'en soit pas de même en présence d'impuretés, le point de fusion se trouvant alors légèrement plus élevé, nous avons

cependant pris les points de solidification tant que ceux-ci se trouvaient supérieurs à 10° .

Lorsque la température fut inférieure à 10° , nous avons pris la température de disparition des cristaux comme point de fusion. Ceci s'explique par le fait qu'au voisinage de 0° , il est nécessaire de donner une surfusion considérable pour provoquer la cristallisation. Le liquide possède alors une très grande viscosité qui s'oppose à la propagation de la cristallisation ; le point de cristallisation obtenu dans ces conditions ne pourrait donner d'indications utiles.

La courbe phénol-orthocrésol, et toutes celles qui figurent dans ce travail sont construites de la façon suivante :

Quand nous ajoutons un poids B d'un corps à un poids A d'un autre, soit pour déterminer une solubilité soit pour prendre le point de fusion du mélange, la proportion des premiers corps est toujours exprimée par le rapport $\frac{B}{A + B}$. C'est le mode d'interprétation qui semble le plus commode tant pour la représentation graphique que pour l'application pratique. Les résultats obtenus ont été représentés en portant le rapport $\frac{B}{A + B}$ en abscisses et les températures en ordonnées, B étant la proportion de l'un des constituants, A la proportion de l'autre constituant. Dans un grand nombre de recherches physico-chimiques, on exprime le poids des substances, non en grammes, mais en nombre de molécules, de ces substances. L'interprétation pratique des résultats

nécessite alors de nombreux calculs, et nous y avons renoncé.

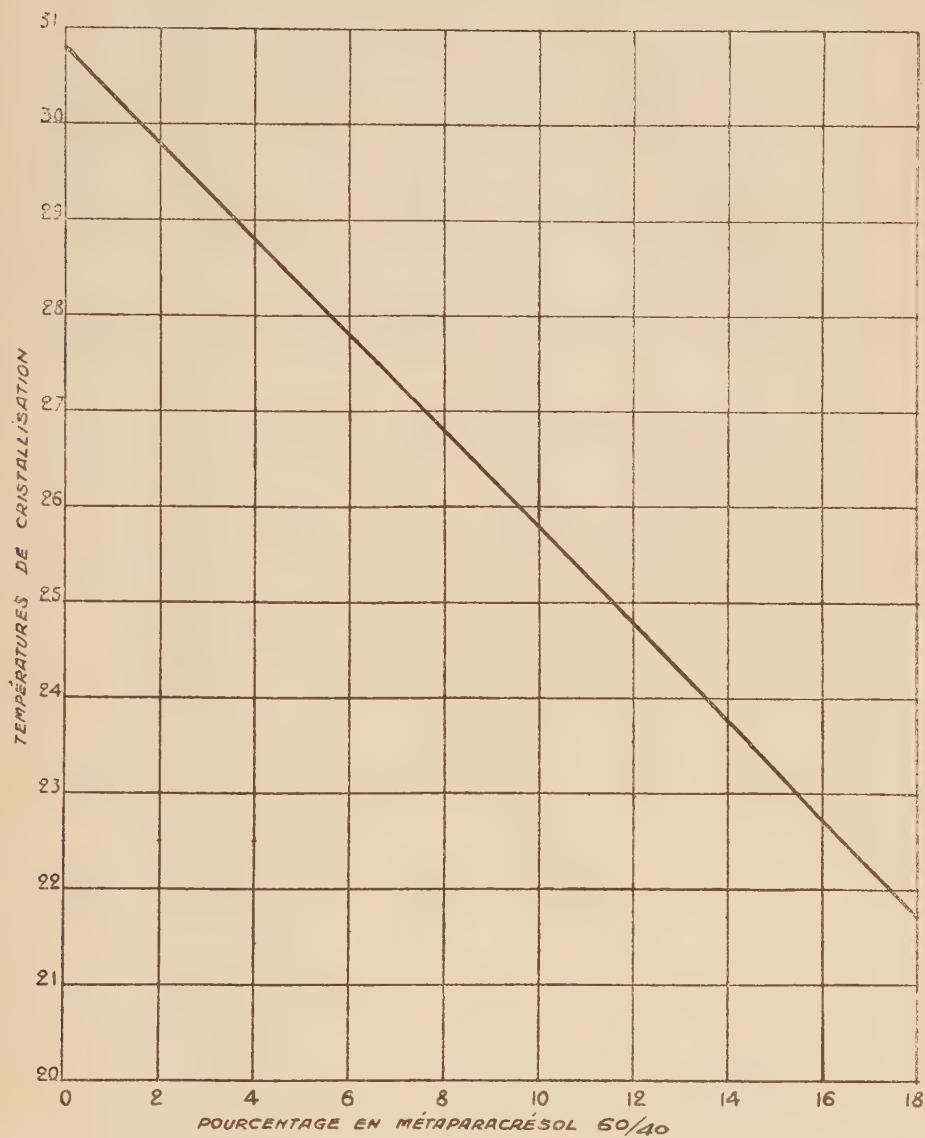
L'intérêt des diagrammes que nous reproduirons d'après H. Leroux est qu'ils permettent dans certaines conditions l'analyse des mélanges binaires de phénol et de crésols. Quand on se trouve dans un pareil cas, ce qui peut s'obtenir par des rectifications convenables de produits bruts, la détermination des points de cristallisation donne immédiatement, d'après les courbes correspondantes, la proportion des composés en présence, à condition évidemment de déterminer préalablement par essais successifs sur quelle branche de courbe on doit se trouver.

Lorsqu'on a affaire à des mélanges donnant une combinaison moléculaire — comme nous aurons l'occasion d'en voir — il est nécessaire de se placer sur la branche extrême de la courbe.

En examinant la courbe I, nous voyons que, de 30°8 à 21°, c'est-à-dire jusqu'à 40 % de phénol, l'abaissement du point de fusion est assez régulier et d'environ 0,24 par unité de phénol dans 100 du mélange. A partir de 21°, la courbe s'infléchit, passe par un minimum, 19°65, puis remonte à 40°85, point de fusion du phénol pur. Le minimum 19°65 correspond à l'eutectique phénol-orthocrésol, la composition du mélange au point d'eutexie est : ortho 42,5, phénol 57,5.

La courbe II donne les points de fusion des mélanges orthocrésol, méta paracrésol 60/40. Jusqu'à 19 % de méta-para, on constate que pour un point

II. ORTHOCRÉSOL - MÉTAPARACRÉSOL 60/40



de fusion voisin de 28° l'orthocrésol peut renfermer 9 % de phénol ou seulement $5 \frac{1}{2}$ % de méta-para 60/40.

La densité de l'orthocrésol pur maintenu en surfusion est à 15° : 1.052 ; la solubilité dans l'eau à la même température est 2,8 %. L'orthocrésol présente de façon remarquable les phénomènes de surfusion et triboluminescence ; il fournit un éther benzoïque liquide à la température ordinaire, bouillant à 213° et doué d'une odeur agréable rappelant un peu celle du géranium.

L'orthocrésol sert de point de départ à la préparation des dérivés salicylés ; le phosphate d'orthocrésol est souvent employé comme plastifiant dans la préparation des films en remplacement du camphre.

Meta et paracrésol.

Dans la rectification du phénol brut du goudron on obtient un lot de crésols contenant les deux isomères dans une proportion voisine de 60 de méta pour 40 de para. Par suite de leur point d'ébullition très voisin, il est pratiquement impossible de les séparer par des rectifications successives : des essais de fractionnement à l'aide d'une colonne de grande puissance de séparation, à partir de 20 kgr. d'un produit titrant $55 \frac{1}{2}$ % de métacrésol, montrent que la concentration en méta ne peut dépasser 60 %. Au cours de la distillation, on recueille un grand nombre de fractions dont la richesse en métacrésol est évaluée

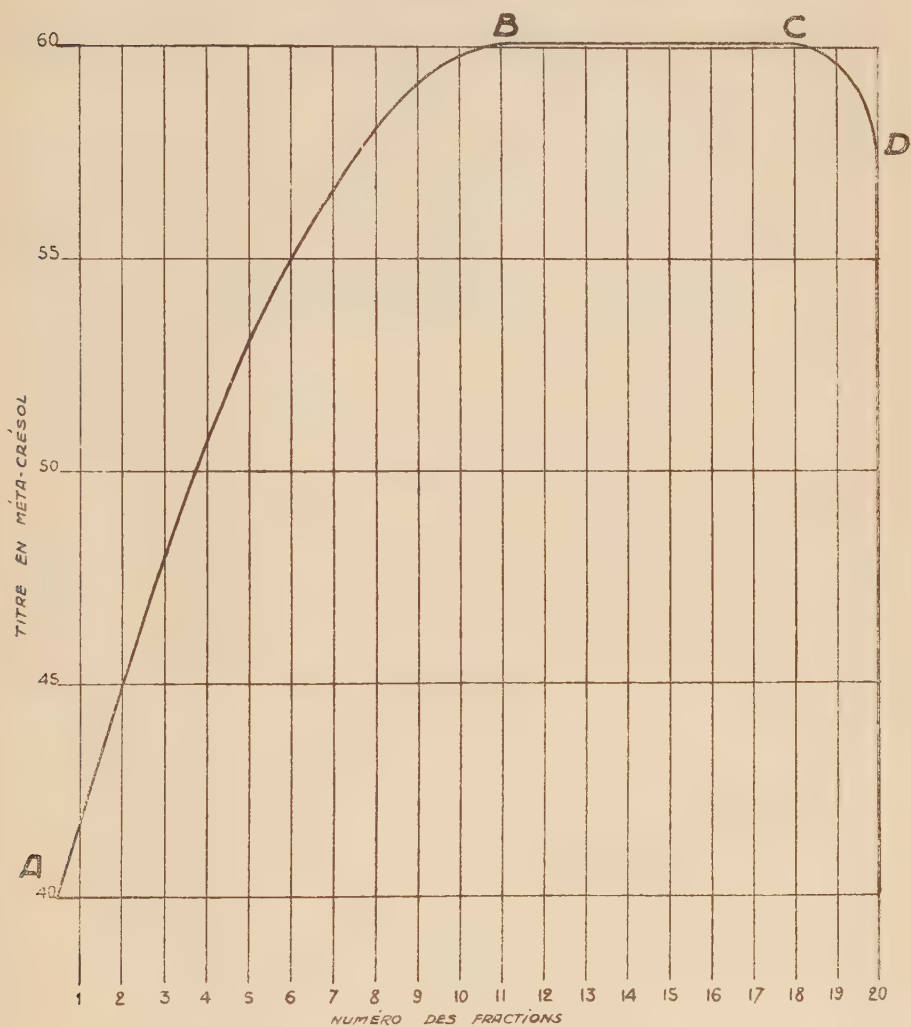
par transformation en trinitrométacrésol et chaque échantillon est soumis à une épreuve distillatoire. Nous donnons l'allure de la courbe III montrant l'enrichissement des diverses fractions et les courbes de distillation correspondantes (IV).

La courbe III montre que l'allure de l'enrichissement jusqu'à la fraction 10 est assez lente. Ceci s'explique par la présence dans le produit initial d'orthocrésol qui s'élimine assez péniblement. Le titre en métacrésol des fractions 10 à 19 est sensiblement constant et égal à 60 %.

Entre les fractions 19 et 20, le titre tombe brusquement au voisinage de 40 %, ce qui indique une élimination très rapide des homologues supérieurs (xylénols) existant comme impuretés. Les courbes IV et V représentant les épreuves de distillation montrent que pour les fractions 10 à 19, les graphiques sont compris dans les intervalles de température très restreints (0°6 en moyenne) ; ces fractions correspondent en effet au palier de la courbe des titres.

En résumé, on peut dire qu'à partir d'un mélange déjà très riche en métacrésol, il est difficile d'éliminer par rectification l'impureté orthocrésol, tandis que les xylénols sont séparés assez aisément : de plus, il ne semble pas possible d'atteindre pratiquement par ce procédé un enrichissement supérieur à 60 % de métacrésol pour 40 % de paracrésol. En admettant que les méta et paracrésols se trouvent toujours dans la proportion de 60/40, ce qui est logique, on peut déterminer approximativement les proportions d'im-

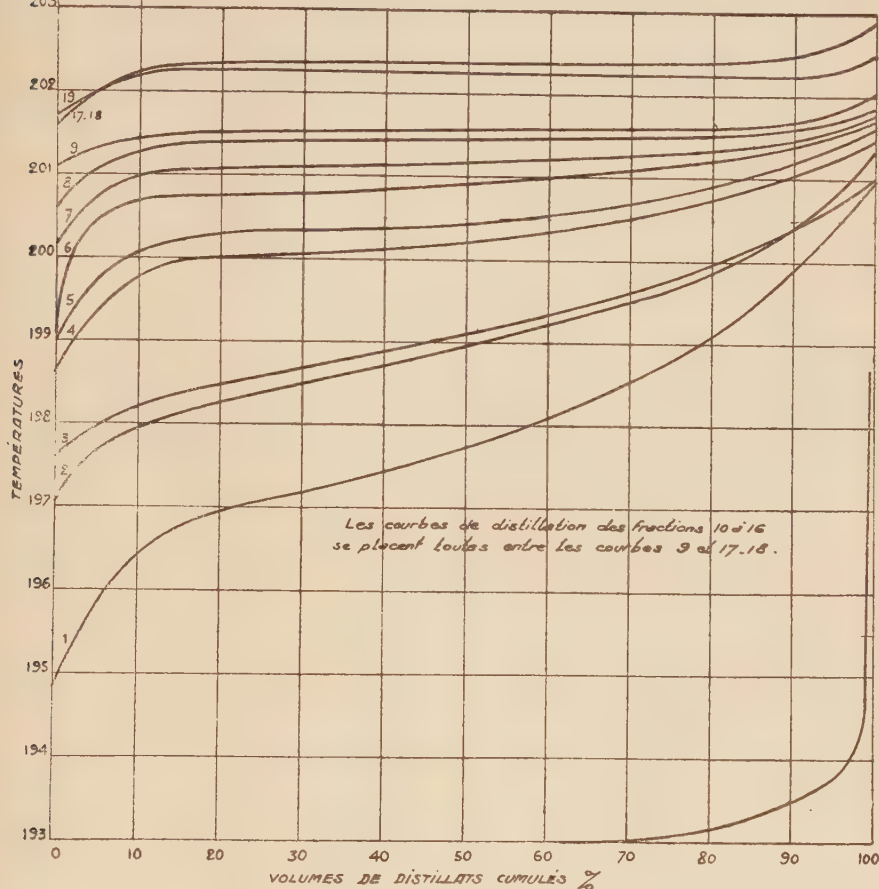
III. DISTILLATION FRACTIONNÉE DE 20^{kg} DE MÉTA-PARA-CRÉSOLS
EN 20 FRACTIONS D'UN KILOG



IV

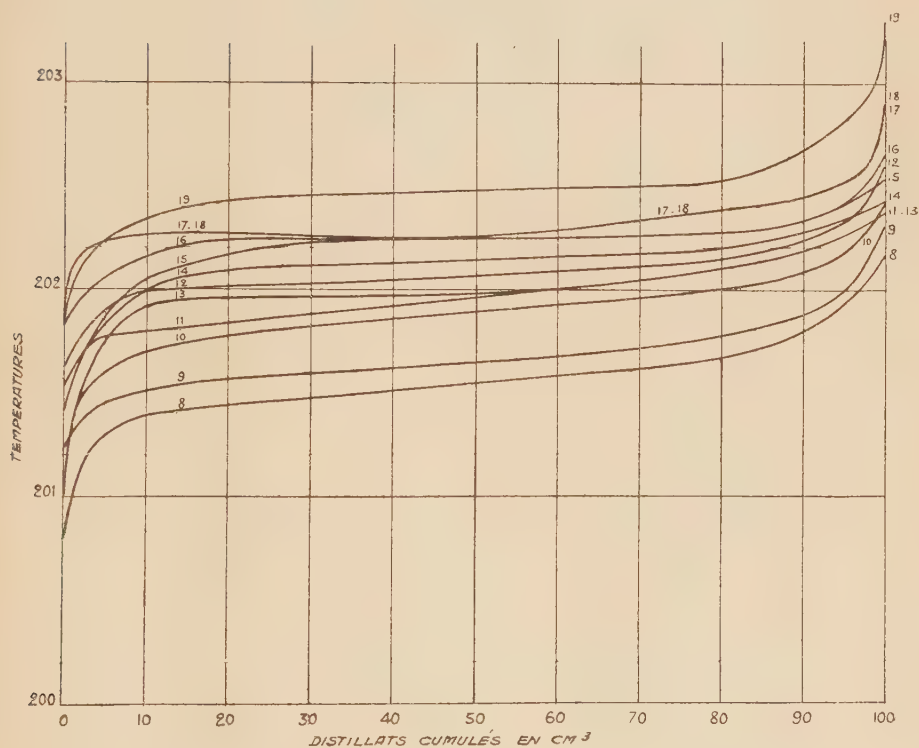
DISTILLATION FRACTIONNÉE DE 20^{kg} DE MÉTA-PARA-CRÉSOL
EN 20 FRACTIONS D'UN KILO.

COURBES DE DISTILLATION DE CHAQUE FRACTION SUR 100 cm³



V. DISTILLATION FRACTIONNÉE DE 20^{Kg} DE MÉTA-PARA-CRESOLS
EN 20 FRACTIONS D'UN KILO.

DÉTAIL DES COURBES DE DISTILLATION DES FRACTIONS 8 à 19.



puretés dans les mélanges de crésols soumis à la rectification.

La branche A-B de la courbe III correspond à des mélanges méta-paracrésols 60/40 et d'orthocrésol, la branche B-C aux mélanges 60/40 sensiblement purs, la branche C-D à des mélanges 60/40 et de xylénols.

Fraction	Méta	Para	Ortho	Xylénols
1	420 gr.	280 gr.	300 gr.	»
2	450	300	250	»
3	480	320	200	»
4	510	340	150	»
5	530	357	113	»
6	550	368	82	»
7	570	380	50	»
8	580	387	33	»
9	590	394	16	»
10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19	600	400	»	»
20	400	266	»	334 gr.

La composition du produit traité est donc la suivante :

Orthocrésol	6,0 %
Métacrésol.....	55,5 %
Paracrésol	37,0 %
Xylénols	1,5 %

La préparation des méta et paracrésol à l'état pur, à partir des crésols du goudron, nécessite un traitement préalable conduisant à du métacrésol ou à du paracrésol fortement enrichi. La rectification ne pouvant fournir comme il vient d'être démontré qu'un mélange renfermant 60 % de méta et 40 % de para, il faut avoir recours alors à des méthodes chimiques.

Le problème consiste à engager l'un ou les deux crésols en une combinaison dans laquelle les dérivés obtenus présentent des différences de stabilité ou de solubilité. Cette combinaison doit permettre de régénérer les crésols par un traitement simple, et si possible, le réactif utilisé.

Le nombre considérable des brevets relatifs à la séparation des crésols méta et para semble indiquer que chacun des procédés est imparfait ; il montre aussi que le problème présente un gros intérêt.

En effet, la crésylite, dérivé trinitré du métacrésol est un explosif puissant, et son addition en proportions déterminées au trinitrophénol (mélinite) fournit un mélange d'une très grande stabilité.

Or, la préparation du trinitrométacrésol à partir du mélange industriel conduit à une dépense considérable d'acide nitrique, l'impureté paracrésol étant définitivement transformée en acide oxalique.

Le métacrésol est aussi le point de départ de la préparation du musc ambrette qui est, de tous les produits nitrés artificiels, celui dont l'odeur se rapproche le plus du musc naturel. Le musc ambrette est le dinitropseudobutylméthylmétacrésol.

Le métacrésol peut servir de matière première pour la synthèse du thymol, isopropylmétacrésol, soit qu'on prépare l'acide métacrésotinique et qu'on utilise la méthode de Béhal aux organomagnésiens, soit qu'on traite directement d'après Howard et Blagden le sulfométacrésol par l'alcool isopropylique et l'acide sulfurique.

Le métacrésol ainsi que le phénol se condense avec facilité à l'aldéhyde formique soit en milieu alcalin (bakélite), soit en milieu acide (résine) alors que l'ortho ne réagit que modérément et que le para ne prend pas part à la réaction.

Enfin, au point de vue antiseptique, le métacrésol est des trois isomères le plus actif, comme il résulte d'essais effectués par la méthode de Walker et Rideal. C'est vraisemblablement la raison pour laquelle certaines pharmacopées, dont la pharmacopée allemande, exigent que le tricrésol renferme au moins 50 % de métacrésol ce qui conduit à l'élimination de la plus grande partie de l'orthocrésol.

Quant au paracrésol, il sert à préparer l'aldéhyde anisique ou éther méthylique de l'aldéhyde paraoxybenzoïque que son odeur agréable fait employer comme parfum sous le nom d'aubépine.

Les exemples montrent comme nous le disions, l'intérêt de la séparation du métacrésol. Voici quelques-uns des procédés brevetés :

Brevets Raschig, basés sur la différence de stabilité des dérivés sulfonés.

Brevet Terrisse, utilisant les solubilités différentes des composés calciques ou barytiques.

Brevet Darzens, par formation de complexes [14].

Brevet Byk, basé également sur la formation des complexes avec divers sels minéraux et organiques en particulier l'acétate de sodium [2].

Brevet Rutgers, production de complexes avec l'acide oxalique.

L'application de l'un quelconque des procédés décrits dans ces brevets ne permet pas d'obtenir directement le métacrésol pur, mais, en répétant les traitements, on peut obtenir un produit très riche, à 95 % environ.

Nous décrirons sommairement les trois premiers brevets.

1^o MÉTHODE RASCHIG.

Les deux méthodes Raschig de séparation du méta et du paracrésol [11], sont basées sur la différence de stabilité des dérivés sulfonés qui s'hydrolysent à des températures différentes, hydrolyse effectuée sur le mélange des sulfo-dérivés dans le premier cas, sur les sulfo-dérivés après une séparation préalable dans le second. Nous décrirons le dernier procédé qui conduit directement à des produits à teneur plus élevée en méta ou en paracrésol. On utilise, pour la sulfonation, de l'acide sulfurique fumant. Cet acide est introduit en mince filet dans les crésols placés dans une chaudière convenablement refroidie et munie d'un agitateur. Après introduction de l'acide, la réfrigération est arrêtée, la masse est chauffée un certain temps au bain-marie, en continuant l'agitation, puis vers 106° dans un bain de chlorure de calcium ; il est indispensable d'atteindre cette température pour parfaire la sulfonation.

Les dérivés sulfonés obtenus, sont après refroidissement versés dans une cuve plombée contenant la quantité d'eau nécessaire et refroidie pour éviter la

surchauffe locale. En effet, une forte élévation de température pourrait provoquer la libération des crésols et xylénols. Ces produits ainsi libérés viendraient souiller les premières fractions de métacrésol lors de l'hydrolyse fractionnée.

Après hydratation, le produit est abandonné à la cristallisation ; l'hydrate de disulfoparacrésol, étant beaucoup moins soluble que l'hydrate de disulfométacrésol, cristallise. La forme sous laquelle cristallise cet hydrate a une très grande importance eu égard à la filtration consécutive du produit. Si on agite pendant la cristallisation pour augmenter la vitesse de refroidissement, on obtient des cristaux qui sont excessivement ténus. Le produit ayant plutôt l'aspect d'une boue est pratiquement infiltrable. Un refroidissement peu rapide est donc préférable.

L'hydrate de disulfoparacrésol cristallisé est séparé de la solution de disulfométacrésol par filtration sur feutre (au laboratoire) ou par essorage, industriellement. Cette séparation doit se faire le plus rapidement possible : l'excès d'acide sulfurique rend le disulfométacrésol très hygroscopique, et l'absorption d'eau pendant la filtration a l'inconvénient de provoquer la dissolution d'une certaine quantité de disulfoparacrésol, et de diminuer finalement le titre du métacrésol obtenu.

L'hydrolyse effectuée ensuite a pour objet la mise en liberté des crésols, engagés sous forme de dérivés disulfonés dans la solution et le précipité séparé par filtration.

Hydrolyse de la solution.

Cette solution est constituée essentiellement par du disulfométacrésol mélangé à une certaine quantité de disulfoparacrésol correspondant à la solubilité de ce corps à la température à laquelle a eu lieu la cristallisation. Par élévation suffisante de la température, les dérivés disulfonés en présence d'eau se décomposent en régénérant l'acide sulfurique, et les crésols ; ces derniers sont entraînés par un violent courant de vapeur d'eau surchauffée. On opère ce fractionnement en recueillant ce qui passe à des températures progressivement croissantes. Par suite des vitesses de décomposition différentes, des disulfométa et paracrésols, on a d'abord des fractions riches en métacrésol qui iront en s'appauvrissant. On conçoit qu'en faisant un coupage convenable on puisse isoler une fraction très riche en métacrésol, et une fraction contenant presque exclusivement du paracrésol.

Mode opératoire.

Les eaux-mères sont additionnées d'une quantité d'eau suffisante de façon à obtenir une solution de point d'ébullition voisin de 120°. L'entraînement à la vapeur d'eau est conduit de manière telle, que la température s'élève progressivement de 120° à 123°. Les produits recueillis contiennent la majeure partie des xylénols, dont l'hydrolyse s'effectue d'abord. La température d'ébullition étant alors 123°, l'hydro-

lyse du disulfométacrésol devient rapide et l'on recueille tant à l'état liquide qu'en solution dans l'eau d'entraînement un crésol à 94-95 % de méta. Par concentration l'injection de vapeur étant arrêtée, le point d'ébullition est amené à 135°. L'entraînement à la vapeur est repris et donne un crésol moins riche en méta (titre environ 70 %).

Hydrolyse de l'hydrate de disulfoparacrésol.

La préparation du paracrésol présente un bien moindre intérêt que celle du méta enrichi, aussi l'hydrolyse se fait en un seul temps après purification par traitement à l'acide sulfurique.

Les cristaux de disulfoparacrésol sont mélangés à environ la moitié de leur poids d'acide sulfurique à 48° B. et le tout est chauffé vers 70°. On laisse cristalliser par refroidissement, puis on essore les cristaux d'hydrate de disulfoparacrésol purifiés. Ces cristaux sont mis en suspension dans environ une fois et demie leur poids d'acide sulfurique à 48° B. ; l'entraînement à la vapeur d'eau est effectué rapidement à une température d'ébullition voisine de 140°. Le paracrésol obtenu titre environ 80 % ; par refroidissement au voisinage de 0°, ce paracrésol abandonne des cristaux titrant environ 95 %.

2° MÉTHODE TERRISSE.

Terrisse a indiqué un procédé de séparation basé sur la différence de solubilité dans l'eau des crésylates

barytiques. Le métacrésylate de baryte relativement soluble, peut être séparé de son isomère para dont la solubilité est moindre. On voit immédiatement que cette circonstance est fâcheuse pour la préparation du métacrésol puisque le paracrésylate de baryte, dont la solubilité n'est pas nulle, reste en solution pour une part importante. En réalité, cette méthode se prête mieux à l'obtention du paracrésol ; on peut en effet isoler avec assez de facilité, par décomposition chlorhydrique du dérivé barytique, un paracrésol titrant 90 %.

3^o MÉTHODE DARZENS.

Darzens a cherché à isoler les deux isomères en utilisant une propriété de certains composés alcooliques ou phénoliques, consistant à engager ces corps définis dans des combinaisons complexes relativement peu stables. De tels dérivés qui représentent généralement des hydrates de sels métalliques, où l'eau est remplacée par un composé organique, avaient déjà été obtenus par Byk, qui utilisa les chlorures de lithium, calcium, strontium et quelques sels organiques : formiates, benzoates. Dans ses expériences, Byk constata que les crésols avaient une aptitude spéciale à former des complexes.

Darzens trouva qu'en employant l'acétate de sodium desséché on pouvait obtenir une combinaison avec le métacrésol seul, combinaison stable vis-à-vis des solvants organiques des crésols. L'action sélective de l'acétate de sodium sur l'isomère méta le conduisit à

une méthode de séparation ingénieuse, pour laquelle il propose la technique suivante :

« 100 parties de crésol sont mélangées à froid avec 150 parties de ligroïne et 150 à 200 parties d'acétate de soude fraîchement fondu et en poudre fine. Après ce contact prolongé favorisé par l'agitation on essore la combinaison solide qu'on lave avec de la ligroïne.

Le précipité traité par l'eau abandonne un crésol très riche en méta...

Le liquide filtré renferme le paracrésol et les autres impuretés, orthocrésol, etc... »

Par ce procédé on obtient de bons résultats en utilisant un produit déjà enrichi en méta et titrant au départ 80 %.

Le paracrésol possède de même la propriété de donner des complexes avec l'acide oxalique anhydre.

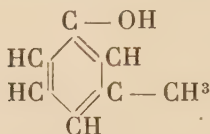
Dans une note aux Comptes rendus de l'Académie des Sciences [4] en 1931, Darzens reprenant l'étude des procédés de séparation des crésols, précise les conditions de formation des complexes métacrésol-acétate de sodium, et isole un métacrésol, de point de fusion 8°, lequel par cristallisation fractionnée se fixe à 1108.

Ce chiffre de Darzens est légèrement inférieur au point de fusion de 12° indiqué par H. Leroux dans sa communication déjà citée et correspondant à un produit préparé dès 1916.

Nous voyons donc que les trois procédés de séparation décrits ci-dessus ne conduisent pas directement à un crésol absolument pur ; mais à partir du méta-

crésol à 95 % et du paracrésol à 95 %, il est facile d'obtenir des produits purs.

Métacrésol pur.



Le produit enrichi titrant 95 % est traité par le chlorure de benzoyle en présence de pyridine : on obtient l'éther benzoïque. Cet éther est purifié par cristallisations successives dans l'alcool à 95°. Par saponification, le benzoate régénère le métacrésol pur.

Voici le détail des opérations :

75 gr. de métacrésol enrichi, titrant 95 %, dissous dans 375 cmc. de benzène bien sec, sont additionnés de 37 gr. 5 de pyridine, puis de 120 gr. de chlorure de benzoyle. L'addition de chlorure de benzoyle se fait lentement, en agitant et en évitant de refroidir.

Le mélange est maintenu une heure à l'ébullition. La benzine est alors chassée par distillation, et le résidu est dissous dans l'éther. La solution éthérée est lavée à plusieurs reprises avec de l'eau acidulée par l'acide sulfurique, puis avec de l'eau. Enfin elle est mise en contact pendant quelque temps avec une solution de carbonate de potassium et agitée fréquemment ; on termine par un dernier lavage à l'eau ; puis après dessiccation sur le sulfate de soude anhydre l'éther

est distillé. Le résidu constitue le benzoate de métacrésol.

Ce produit est impur, coloré en jaune verdâtre, il est purifié au moyen d'une série de cristallisations dans l'alcool à 95°. Cette purification est facile car le benzoate de métacrésol est très soluble dans l'alcool à chaud et peu soluble à froid. Le refroidissement est effectué sous un courant d'eau, en agitant vivement de façon à obtenir de petits cristaux. Quand les cristaux sont blancs ils sont essorés entre des feuilles de papier filtre : il suffit alors de vérifier qu'ils ont un point de fusion (corrigé) de 56°.

Le benzoate de métacrésol est alors saponifié par une quantité de potasse alcoolique excédant de 10 % la quantité théorique. Le chauffage dure deux heures environ. Le liquide encore chaud (pour éviter la cristallisation du benzoate de potassium) est transvasé dans un ballon où s'effectue la distillation dans le vide : l'alcool est ainsi récupéré.

Le métacrésolate de potassium dissous dans l'eau est décomposé par un courant d'anhydride carbonique prolongé pendant plusieurs heures. La solution et le métacrésol surnageant, transvasés dans une ampoule à décantation, sont agités à plusieurs reprises avec de l'éther pur. Les solutions éthérées réunies sont desséchées sur du sulfate de sodium anhydre et l'éther est évaporé.

Enfin le métacrésol est distillé dans un petit ballon : on ne recueille que les produits passant à 201°8

(P. E. corrigé). Il reste à vérifier que son point de cristallisation est de $+ 12^{\circ}$.

Détermination du point de cristallisation du métacrésol.

Le métacrésol refroidi devient visqueux et ne cristallise pas, même s'il est maintenu indéfiniment à une température très inférieure à 12° .

Pour réaliser la cristallisation, il faut user d'un artifice qui consiste à amorcer la cristallisation du produit refroidi avec un cristal d'un complexe moléculaire contenant du métacrésol. Le complexe employé peut être du métacrésol-phénol ou du méta-paracrésol.

Examinons la courbe de cristallisation du système métacrésol-phénol [Tableau (courbe VI)]. Elle est en

TABLEAU (Courbe VI).

Métacrésol-phénol.

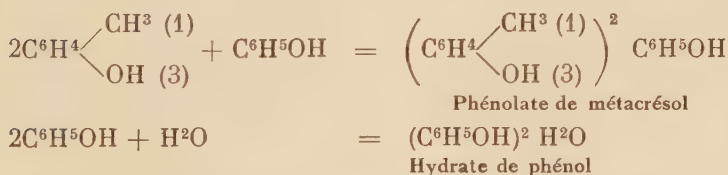
Pourcentage en phénol	Température de cristallisation
—	—
0	12°
5	$9^{\circ}4$
6,5	$8^{\circ}4$
10	$14^{\circ}8$
15	$20^{\circ}6$
20	24°
25	$25^{\circ}8$
30	$26^{\circ}4$
35	$26^{\circ}3$
40	$25^{\circ}6$
45	$24^{\circ}6$
50	23°
55	$21^{\circ}1$

VI . MÉTACRÉSOL PHÉNOL



Pourcentage en phénol	Température de cristallisation
—	—
60	22°
65	24°6
70	27°
75	29°4
80	31°7
85	34°
90	36°4
95	38°8
100	40°8

W, présente deux eutectiques l'un à 9°, l'autre à 20°4 (VI). Le maximum correspond à une température de fusion de 26°3 (30,3 % de phénol) : la composition de ces cristaux correspond à deux molécules de méta-crésol pour une molécule de phénol. La production de ce phénolate de métacrésol est comparable à la production de l'hydrate de phénol obtenu par addition d'eau au phénol :



Cette combinaison phénol-métacrésol, possède la propriété de faire cesser la surfusion du métacrésol. Elle est facile à obtenir par mélange de quantités convenables de phénol pur à du métacrésol enrichi, et elle est cristallisée à 26°3.

Reportons-nous maintenant à la courbe métacrésol-paracrésol d'aspect identique. [Tableau (courbe VII)]. Le maximum compris entre les deux eutectiques

TABLEAU (Courbe VII).

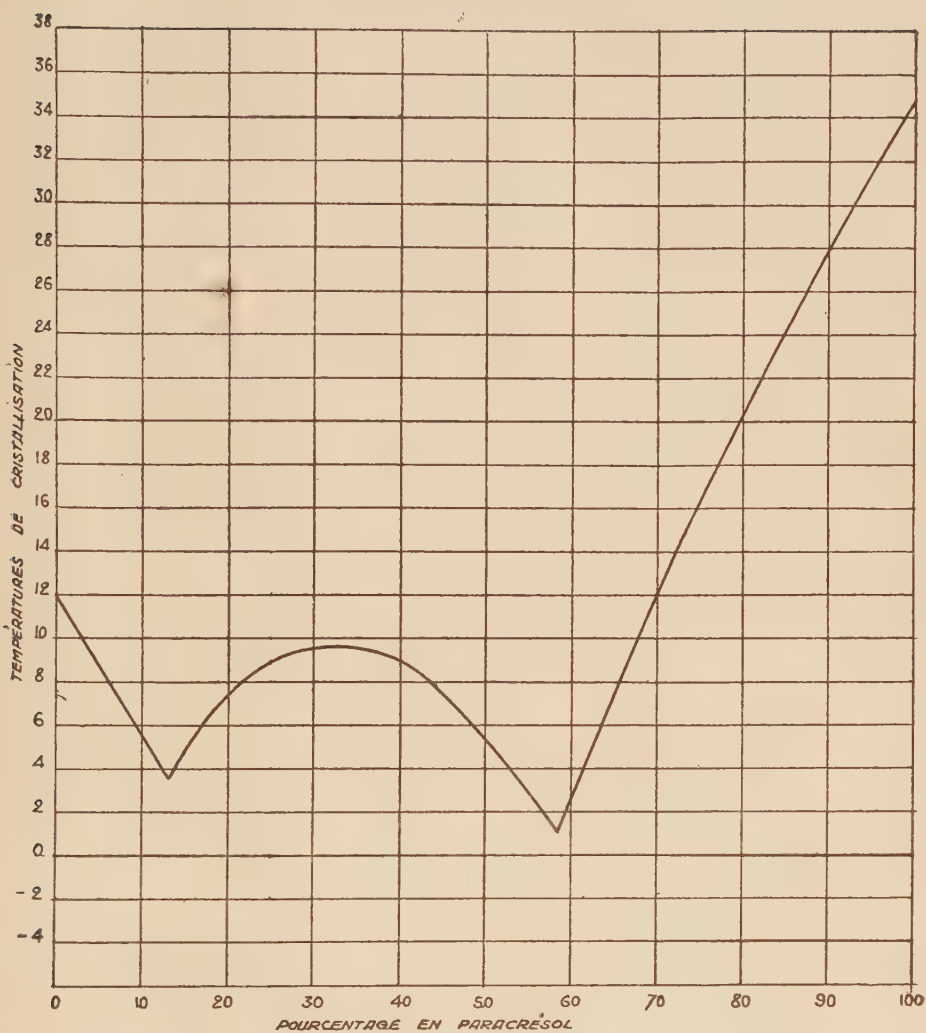
Métacrésol-paracrésol.

Pourcentage en paracrésol	Température de cristallisation
0	12°
5	8°8
10	5°6
13	3°6
15	5°
20	7°4
25	8°7
30	9°5
35	9°6
40	9°
45	7°6
50	5°4
55	2°8
58,5	1°
60	2°5
65	7°6
70	12°
75	16°4
80	20°4
85	24°2
90	27°8
95	31°4
100	34°7

correspond à une combinaison-moléculaire de deux méta pour un paracrésol fondant à 9°5. Les cristaux de cette combinaison peuvent être utilisés à l'amorçage du métacrésol. Mais comme leur point de fusion est assez bas, il n'est pas très commode de les obtenir.

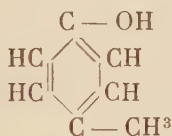
Aussi, pour l'amorçage de la cristallisation du métacrésol nous procédons de la façon suivante :

VII. MÉTACRÉSOL PARACRÉSOL



Dans un tube à essai nous mélangeons 2 volumes de métacrésol enrichi, et un volume de phénol liquéfié. Après agitation pour homogénéiser, le tube est refroidi dans l'eau et la cristallisation ne tarde pas à se reproduire. Un cristal de ce complexe phénol-métacrésol sert à amorcer une petite portion de métacrésol pur refroidi vers 10°. Ce dernier corps cristallisé est alors utilisé pour l'amorçage d'une autre portion sur laquelle est effectuée la détermination du point de cristallisation : cette portion est refroidie vers 11°. Par amorçage, la cristallisation se produit et l'on voit la colonne thermométrique monter à 12°. Le point de fusion du métacrésol pur est 12°.

Paracrésol pur.



Le paracrésol est obtenu pur en employant un procédé identique : il est transformé en éther benzoïque par action du chlorure de benzoyle en présence de pyridine. Le benzoate de paracrésol purifié par cristallisations répétées dans l'alcool se présente en fines aiguilles fusibles à 70°5 ; par saponification, il régénère le paracrésol de P. F. 34°7.

Le paracrésol peut être obtenu pur plus simplement, en soumettant le produit titrant 95 % à une cristallisation après addition de 5 % d'eau ; on

recueille par turbinage et clairçage à l'eau glacée des cristaux qui, débarrassés de leur humidité, fondent à 34°7.

Dans l'étude des mélanges métacrésol et orthocrésol il ne semble pas que l'on puisse affirmer l'existence de complexes analogues à ceux obtenus avec le phénol et le paracrésol. Pourtant la courbe VIII présente deux points d'eutexie, mais un maximum correspondant à une association moléculaire n'a pu être déterminé.

Quant au diagramme paracrésol orthocrésol (IX), il conduit à une courbe en V avec un eutectique correspondant à la composition 48 d'orthocrésol pour 52 de paracrésol.

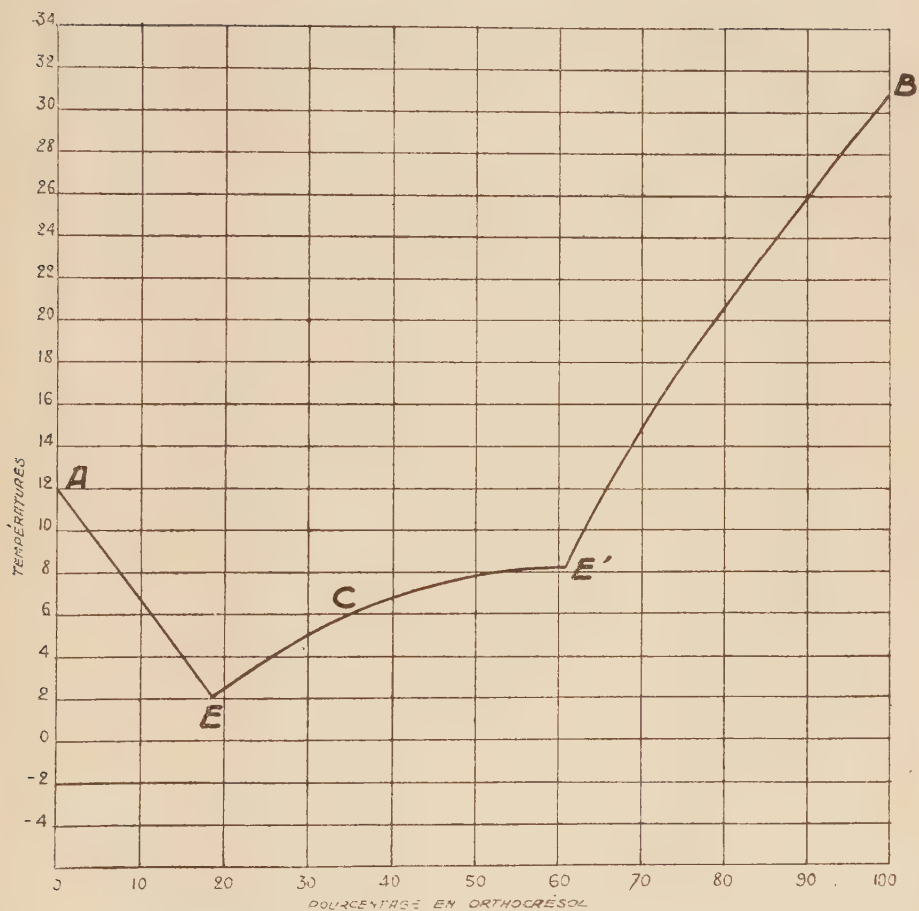
Nous réunissons dans le tableau ci-dessous les propriétés physiques du phénol et des crésols d'après H. Leroux (*loc. cit.*).

	Phénol —	Orthocrésol —	Métacrésol —	Paracrésol —
Densité à 15°		1.052	1.038	1.038
Température de cristallisation ou de fusion.....	40°85	30°85	12°	34°7
Point d'ébullition (sous 760 mm.)	182°	191°5	201°8	201°2
Ether benzoïque (P. F.)...	68°	liquide	56°	70°5
Solubilité à 15° dans 100 parties d'eau	9,4	2,8	2,32	2,08

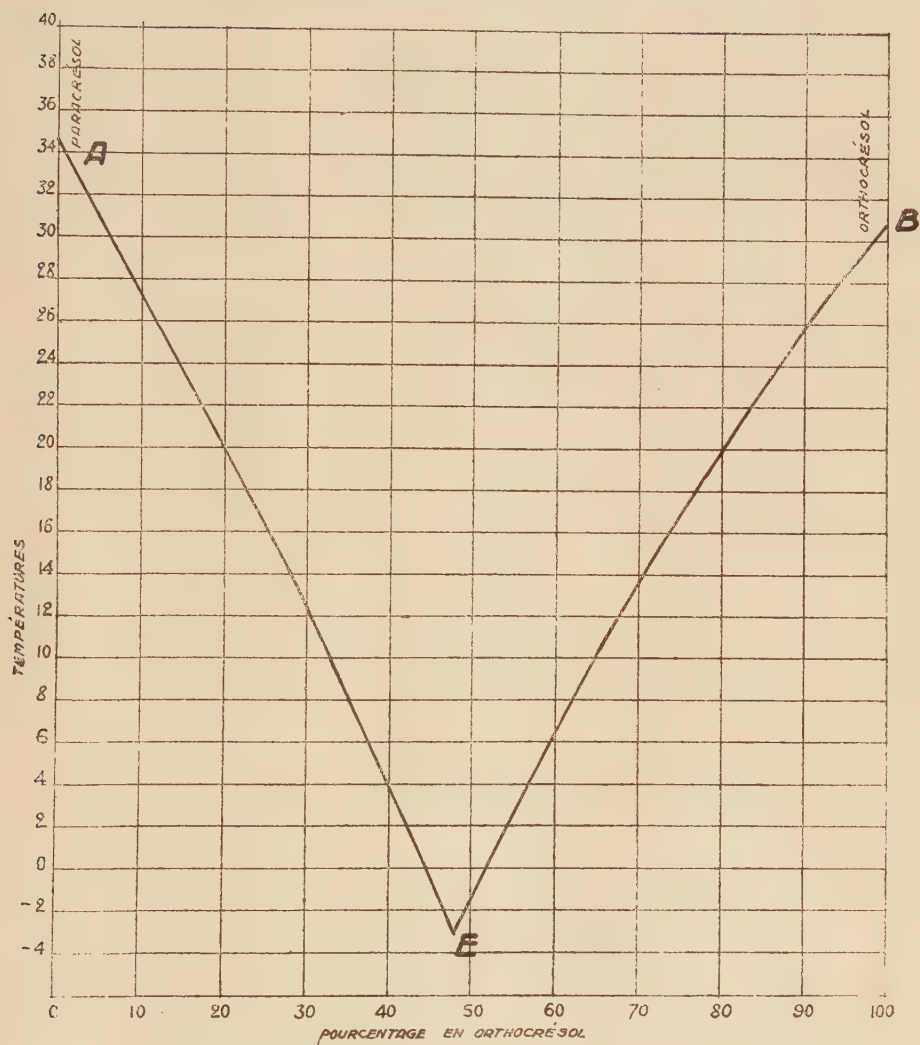
Les températures d'ébullition ont été prises en employant un ballon de Berthelot et un thermomètre Baudin dont la tige dans la région intéressée se trouvait entièrement dans les vapeurs.

Pour la détermination des points de solidification

VIII MÉTACRÉSOL ORTHOCRÉSOL



IX. PARACRÉSOL ORTHOCRÉSOL



ou de cristallisation le thermomètre était également un étalon Baudin 0,50° par dixième.

Xylénols.

Nous nous sommes procuré dans le commerce trois xylénols dont les constantes physiques sont les suivantes :

	P. F.	P. E.
$ \begin{array}{c} \text{C} - \text{CH}^3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HC} \quad \text{CCH}^3 \\ \quad \\ \text{HC} \quad \text{CH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} - \text{OH} \end{array} $	Orthoxylénol 1.2.(4) .. 65	225
$ \begin{array}{c} \text{CCH}^3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HC} \quad \text{CCH}^3 \\ \quad \\ \text{HOC} \quad \text{CH} \end{array} $	Métaxylénol 1.3.(5) .. 68	219
$ \begin{array}{c} \text{CCH}^3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HC} \quad \text{C} - \text{OH} \\ \quad \\ \text{HC} \quad \text{CH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CCH}^3 \end{array} $	Paraxylénol 1.4.(2). 74,5	211

Nous avons seulement pris soin de vérifier les points de fusion.

Influence de l'eau sur le point de fusion du phénol et des crésols.

A propos de la préparation du phénol et des crésols nous avons montré, au moyen de courbes, que la présence de traces de crésol dans le phénol, ou des isomères dans les crésols, provoque un abaissement marqué du point de fusion. Lorsque ces corps ont été

obtenus à l'état pur, pureté vérifiée par détermination du point de fusion, on constate que ce point de fusion peut s'abaisser par suite de la présence de traces d'eau. tous ces corps étant très hygroscopiques.

Les abaissements des points de fusion produits par addition d'eau à chacun des trois isomères sont tout à fait comparables à ceux produits sur le phénol.

H. Leroux a montré [8] que des quantités infimes d'eau abaissent de façon considérable le point de fusion ou de solidification du phénol ; on s'en rend compte en consultant le tableau suivant :

Eau	Phénol	P. F. ou P. C.
0	100	40°8
0,5	99,5	38°8
1	99	36°9
1,5	98,5	35°
2	98	33°2

Le premier pour cent d'eau ajouté abaisse le point de fusion

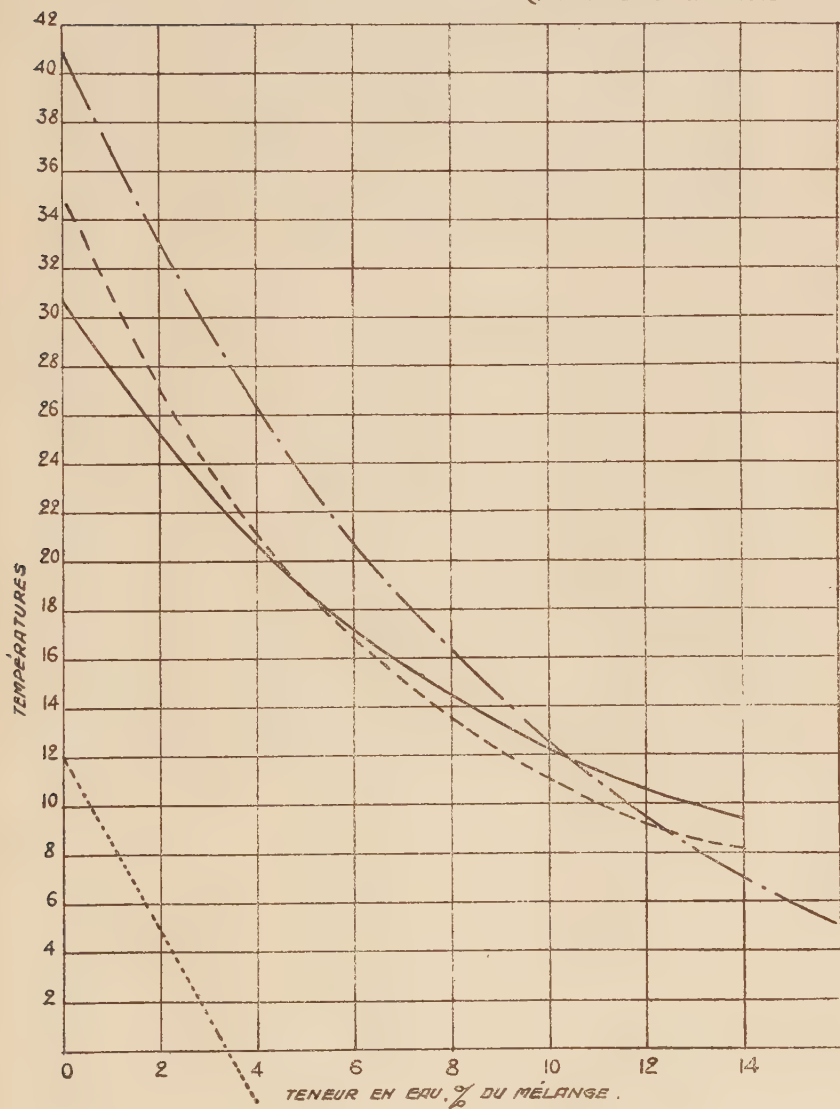
du phénol de.....	3°9
de l'orthocrésol.....	3°
du métacrésol.....	3°7
du paracrésol.....	4°1

Pour les crésols, l'allure des courbes de fusion (X) est tout à fait comparable à celles du phénol. Pour l'ortho et le para, bien que ces corps fondent plus bas que le phénol, le corps saturé d'eau fond à 9°4 ou à 8°2 (para) alors que le phénol dans un cas analogue fond à 1°75.

Pour le méta, il n'a pas été possible d'atteindre

X . INFLUENCE DE L'EAU SUR LA TEMPÉRATURE

DE CRISTALLISATION DE { PHÉNOL
 ORTHOCRÉSOL
 METACRÉSOL
 PARACRÉSOL



un point : il se trouve sensiblement au-dessous de 0° , et le mélange prend alors une viscosité telle, qu'on n'arrive plus à amorcer la cristallisation.

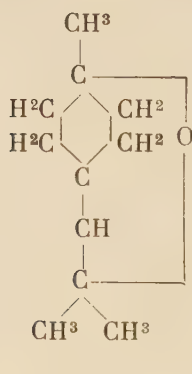
Pour aucun des trois isomères, H. Leroux n'a pu obtenir d'hydrate analogue à l'hydrate de phénol, même en amorçant le mélange en proportion convenable avec de l'hydrate de phénol. On obtient toujours en refroidissant, des cristaux bien nets et bien séparés qui, essorés, fondent à la température du corps pur.

L'eau abaisse plus la température de fusion du paracrésol que celle de l'orthocrésol, les deux courbes se coupent vers $18^{\circ}5$ pour $5 \frac{1}{2} \%$ d'eau.

Les crésols utilisés pour nos déterminations sont conservés après vérification de la pureté dans des fioles d'Erlenmeyer en pyrex à bouchage émeri. Lorsque le récipient a été ouvert fréquemment le crésol est porté à l'ébullition pendant quelques minutes en agitant continuellement la fiole pour chasser l'eau ; on bouche avec un épais tampon de coton et, après refroidissement, avec le bouchon de verre.

CHAPITRE II

Purification du cinéol.



Le cinéol, éther-oxyde interne correspondant à la terpène, constituant principal des essences d'eucalyptus, existe aussi dans de nombreuses autres essences fournies par des arbres dans la famille des myrtacées : de Cajeput (*Melaleuca Leucadendron*), de Niaouli (*Melaleuca viridiflora*). Et également dans des essences provenant des labiées : basilic, lavandes, romarin, menthes, hysope, sauge...

PRÉPARATION.

1° La préparation est donnée au Codex² de 1895 :
On distille l'essence d'eucalyptus et on fractionne

de 2° en 2° la portion passant entre 172° et 178° qui constitue les deux tiers environ de l'essence.

Les 3 fractions refroidies dans un mélange de glace et de sel, laissent déposer une masse cristalline, qu'on essore à la trompe. Les cristaux recueillis se liquéfient à la température ordinaire. On les soumet à une nouvelle congélation suivie d'essorage.

Ce procédé avait été préconisé par Wallach d'une part et Voiry d'autre part (cités d'après Charabot, Dupont et Pillet [3]) ;

2° Scammel, en 1895, a fait breveter un procédé d'extraction du cinéol consistant à combiner ce corps bien refroidi avec l'aide phosphorique de densité 1,8. Il se forme ainsi une combinaison cristalline, facile à purifier dont le cinéol est régénéré par dissociation au moyen de l'eau chaude ;

3° Wallach et Brass font passer un courant d'acide chlorhydrique sec dans la fraction de l'essence à point d'ébullition voisin de celui du cinéol, et dissoute dans l'éther de pétrole. Après saturation, le liquide qui s'est coloré en rouge se prend en une masse cristalline ; celle-ci traitée par l'eau abandonne une huile qui est entraînée au moyen de la vapeur d'eau puis desséchée. Le cinéol obtenu est de nouveau traité par le même procédé à l'acide chlorhydrique et cela jusqu'à ce que la combinaison cristallisée soit bien blanche ;

4° Un procédé très voisin utilise la propriété que possède le cinéol en solution dans l'éther de pétrole

d'être précipité par l'acide bromhydrique sec sous la forme d'un composé cristallin $C^{10}H^{13}OH\ Br$ fondant à 33-35° (Hell et Ritter) ou à 56-57° (Wallach et Gildemeister) et se décomposant sous l'action de l'eau avec libération du cinéol inaltéré.

Le cinéol se combine également à l'acide arsénique, à l'acide ferrocyanhydrique. Ces propriétés pourraient être utilisées pour sa séparation des essences.

En outre de ces combinaisons avec les acides, le cinéol se combine à maints composés phénoliques.

Des combinaisons équimoléculaires complexes de cinéol et α et β naphthol ont été signalées par Henning, puis Weigand et Lehmann mais non parfaitement cristallisées.

Enfin, nous avons vu que le cinéol se combine également au phénol et aux trois crésols et aux nombreux autres composés phénoliques. Cette facilité de combinaison en particulier avec le phénol est probablement liée à la fonction éther-oxyde. On observe en effet, que par mélange et agitation de l'éther et de crésol commercial il se produit une élévation très notable de température.

Pour une molécule-gramme de métacrésol et une molécule-gramme d'éther, ces deux liquides étant à la température de 24°, on observe une élévation de température de 10°, de même avec l'orthocrésol, de même avec le méta-paracrésol 60/40. Lorsque le mélange est revenu à la température de 24°, on constate une contraction de l'ordre de 2,4 %.

On se trouve vraisemblablement en présence d'as-

sociation de molécules, comme cela se produit lorsqu'on mélange l'alcool absolu avec l'eau, dans la proportion correspondant à 3 molécules d'eau pour une molécule d'alcool.

Du reste, en ajoutant une molécule gramme d'alcool absolu à une molécule gramme de métacrésol, on remarque une élévation de température notable. Par contre, en dissolvant une molécule gramme de métacrésol dans une molécule gramme de benzine pure, il se produit un abaissement de température de 3°4.

Les échantillons commerciaux de cinéol que nous avons examinés avaient tous un point de fusion inférieur à + 1 et très souvent même à 0°. Comme nous avons besoin d'un produit exempt d'impuretés nous avons entrepris la purification et pour cela — ayant à notre disposition d'importantes quantités de crésol pur — nous avons utilisé la combinaison de l'orthocrésol et du cinéol.

C'est, en effet, avec l'orthocrésol que le cinéol donne les corps les plus facilement cristallisables et de point de cristallisation le plus élevé.

Nous avons déterminé avec précision la température de cristallisation de ce composé.

Le cinéol est mélangé en proportions équimoléculaires à l'orthocrésol fondu, par refroidissement, on obtient une masse cristalline jaune orangée, que l'on fait recristalliser dans l'éther de pétrole jusqu'à obtention de cristaux blancs se formant à 56°4.

On opère de la façon suivante :

Dans une capsule, on chauffe au bain-marie vers

50°, 616 gr. de cinéol commercial ; 432 gr. d'orthocrésol fondu sont versés peu à peu en agitant. La température s'élève. Par refroidissement le contenu de la capsule se prend en masse cristalline, qu'il faut purifier. Cette combinaison cinéol-orthocrésol est dissoute dans l'éther de pétrole dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. La solution filtrée est recueillie dans un grand vase d'Erlenmeyer qui est refroidi sous courant d'eau en agitant énergiquement de façon à obtenir une cristallisation troublée. Après refroidissement complet, les eaux-mères sont décantées et de nouveau essorées. Cette dernière opération est peu commode à effectuer car les cristaux adhèrent fortement à la paroi du vase, il est nécessaire de les décoller à l'aide d'un fil rigide d'aluminium ou de cuivre. La cristallisation est répétée un grand nombre de fois et lorsque le mélange obtenu est bien incolore on en prend le point de cristallisation.

Nous avons constaté que ce point de cristallisation corrigé, déterminé au thermomètre étalon de Baudin est de 56°4, alors que la pharmacopée britannique de 1932 indique (à propos du dosage du cinéol dans les essences) pour la combinaison équimoléculaire d'orthocrésol et de cinéol purs. 55°2. Nous nous sommes conformés très exactement cependant pour la détermination à la technique indiquée par cette pharmacopée, et, nous avons toujours trouvé 56°4.

L'orthocrésol-cinéol pur est liquéfié et décomposé par un léger excès de lessive de soude diluée. Le cinéol libéré est dissous dans l'éther pur. La solution éthérée

est desséchée sur sulfate de sodium anhydre et l'éther récupéré par distillation. Enfin le cinéol est distillé, puis après solidification on vérifie que le point de fusion est de $+ 1$. Nous avons trouvé en réalité $+ 1,05$.

(Le Codex 1908 indique sensiblement le même point de fusion : $+ 1^{\circ}$).

ÉTUDE THERMIQUE DES SYSTÈMES CINÉOL-PHÉNOL (phénol, crésols et xylénols).

L'étude des températures de fusion, en fonction de la composition d'un mélange de deux corps, conduit à une méthode particulière d'analyse, l'analyse thermique, d'un emploi courant pour l'examen des alliages.

Nous avons vu au début de ce travail, à propos de la séparation des phénols et des crésols, que le diagramme de fusibilité donne de précieux renseignements pour la séparation de ces corps.

Nous avons établi les diagrammes de fusibilité des mélanges :

- Cinéol-phénol,
- orthocrésol,
- métacrésol,
- paracrésol.

diagrammes déjà publiés par Bellucci et Grassi en 1914 [1].

Et aussi des mélanges de cinéol et

orthoxylénol 1,2 [4],

métaxylénol 1,3 [5],

paraxylénol 1,4 [2].

Les résultats que nous avons obtenus sont différents de ceux de Bellucci et Grassi, comme nous allons le constater, car les produits employés par ces auteurs étaient dans un état de pureté moins grand. Néanmoins l'allure générale des courbes est identique.

MODE OPÉRATOIRE.

Le mode opératoire adopté est toujours le même : nous partons de corps parfaitement secs, récemment préparés, ou soumis à une courte ébullition, et nous commençons par vérifier leur point de fusion. Ces produits sont introduits et pesés dans un tube pyrex à bouchon rodé, pour éviter l'absorption d'humidité. S'il y a lieu on liquéfie au bain-marie à une douce chaleur et homogénéise par agitation à l'aide d'un thermomètre Baudin, gradué en dixième de degré (le même qui a servi à H. Leroux pour la détermination du point de fusion des crésols et du phénol), ou — pour les basses températures — d'un thermomètre à alcool, vérifié.

Le tube pyrex est introduit soit dans le bouchon de liège d'un flacon, pour les mélanges cristallisant à une température supérieure à la température ordinaire, soit dans un mélange de glace et de sel, soit

dans la neige carbonique placée dans un vase de Dewar.

Les mélanges ainsi préparés présentent généralement une surfusion (surtout pour le métacrésol) parfois très difficile à faire cesser à cause de la grande viscosité du liquide qui s'oppose à la propagation de la cristallisation. Il est alors nécessaire de refroidir à très basse température de façon à obtenir une prise en masse totale.

Après solidification, le tube est réchauffé doucement et la température de disparition des derniers cristaux est soigneusement notée.

Cinéol-phénol.

Les températures de cristallisation pour les mélanges de cinéol-phénol ont été les suivantes :

	Pourcentage en cinéol	Température de cristallisation
A	0	40°85
	5	38°
	10	34°8
	15	31°
	20	26°
	25	19°5
	30	11°5
	35	2°
	40	— 8°5
E	44	— 16°
	45	— 13°
	50	— 3°
	55	+ 3°
	60	7°5

	Pourcentage en cinéol	Température de cristallisation
C	63	8°5
	70	5
	75	— 1°5
	80	— 10°
E'	82,5	— 14°
	85	— 11°5
	90	— 7°
	95	— 4°5
B	100	+ 1°

Nous portons en abscisses le pourcentage en cinéol du mélange et en ordonnées les températures de fusion (ou de solidification). La courbe constituée est en W (XI).

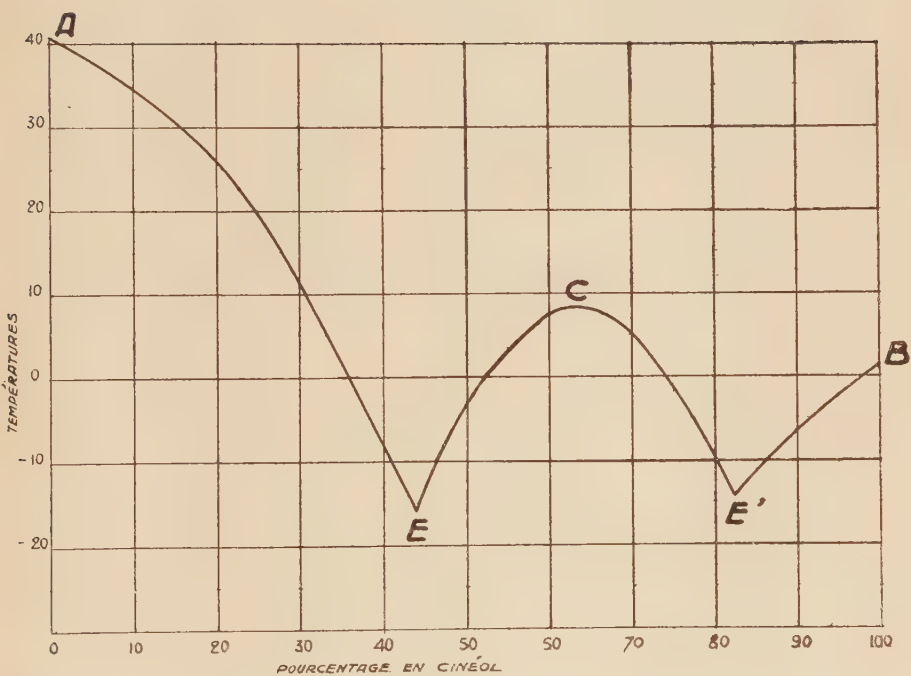
On observe un abaissement régulier de la température de fusion jusqu'à une teneur en phénol de 44 % correspondant à un point de fusion de — 16°.

A partir de ce point, la courbe se relève brusquement jusqu'à 8°5 correspondant à la composition : (cinéol 63 %, phénol 37 %), puis redescend à — 14° pour 82,5 % de cinéol, et 17°5 % de phénol, enfin remonte à + 1° à mesure que croît la teneur en cinéol.

Au point 8°5, nous avons une association moléculaire cinéol-phénol et, de part et d'autre de ce point aux températures — 16° et — 14°, nous avons deux eutectiques E et E' dont la composition est donnée ci-dessus.

Pour toute température de fusion inférieure à 8°5, il peut exister quatre compositions différentes du mélange.

XI. CINÉOL - PHÉNOL



La portion A-E de la courbe correspond à une solution de l'association moléculaire dans le phénol ; dans cette partie, les cristaux formés sont du phénol.

La portion E-C correspond à une solution de phénol dans l'association moléculaire. Les courbes obtenues correspondent à la composition 63 % de cinéol et 37 % de phénol.

En C, il y a prise en masse complète de la combinaison moléculaire.

La portion C-E' correspond à une solution de cinéol dans la combinaison moléculaire, ici encore les cristaux ont la composition 63 % de cinéol pour 37 % de phénol. La portion E'B. correspond à une solution de la combinaison moléculaire dans le cinéol, les cristaux obtenus sont du cinéol.

Les points eutectiques E et E' correspondent à la formation des cristaux résultant de l'addition à la combinaison moléculaire de phénol (E), et de cinéol (E').

Ces résultats diffèrent de ceux obtenus par Bellucci et Grassi, qui utilisent un phénol pour lequel ils donnent comme point de fusion $42^{\circ}5$. Les eutectiques fondent : E à -13° , avec pour composition cinéol 45 %, phénol 55 % et E' à -14° , de composition : cinéol 83 %, phénol 17 %. Par contre, la combinaison moléculaire a un point de fusion de 8° presque identique à celui que nous avons trouvé.

Voici leurs résultats :

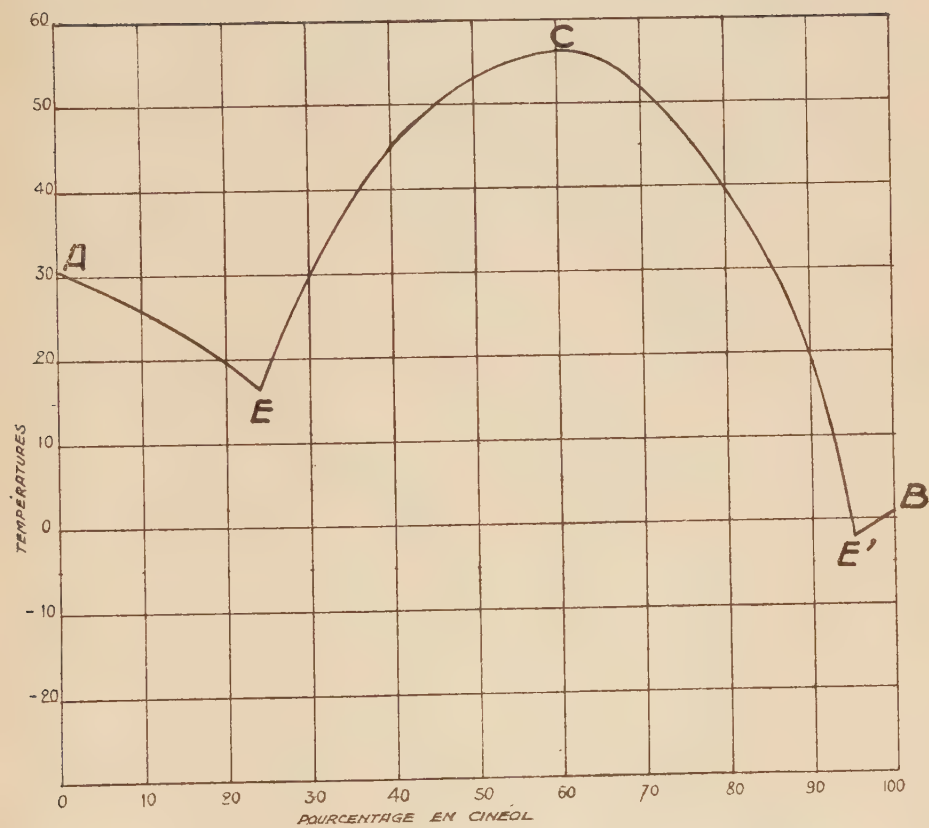
Pourcentage en cinéol	Température de cristallisation
0	+ 42°5
10	+ 37°5
20	+ 27°
30	+ 15°
40	— 2°
45	— 13°
50	— 2°
62	+ 8°
65	+ 7°5
75	+ 3°
83	— 14°
90	— 7°
100	+ 1°

Cinéol-orthocrésol.

Le tableau suivant indique les températures de fusion du mélange de cinéol et orthocrésol.

	Pourcentage en cinéol	Température de cristallisation
A	0	30°8
	5	28°5
	10	26°
	15	23°
	20	19°5
E	25	17°
	30	30°5
	35	38°5
	40	44°5
	45	49°5
	50	53°
	55	55°
C	58,8	56°4
	65	55°5
	70	52°
	75	46°5
	80	41°
	85	31°5
	90	21°
E'	95	— 2°
B	100	+ 1°

XII. CINEOL . ORTHOCRÉSOL



La courbe correspondante (XII) est aussi en W ; le premier eutectique E a un point de fusion de $+17^{\circ}$, et a pour composition cinéol 24 %, orthocrésol 76 %. Le deuxième fond à -2° et correspondant à une teneur en cinéol de 95 % pour 5 % d'orthocrésol.

Enfin, la combinaison moléculaire fond à 56°4 : le cinéol et l'orthocrésol sont associés molécule à molécule (58,8 % de cinéol pour 41,2 % d'orthocrésol).

Il est curieux de constater que le point de fusion de la combinaison est notablement plus élevé que le point de fusion de l'orthocrésol, fait que nous n'avons pas observé pour la combinaison cinéol-phénol :

	Point de cristallisation
Orthocrésol pur	+ 30°85
1 ^{er} eutectique E :	
24 % de cinéol	} + 17°
76 % d'orthocrésol.....	
Composition équimoléculaire C :	
58,8 % de cinéol	} + 56°4
41,2 % d'orthocrésol	
2 ^e eutectique E' :	
95 % de cinéol	} — 2°
5 % d'orthocrésol.....	
Cinéol pur.....	+ 1°

Comparons ces résultats à ceux de Bellucci et Grassi : ces auteurs trouvent les résultats suivants :

Pourcentage en cinéol	Température de cristallisation
0	+ 30°
10	+ 20°
20	+ 10°
25	+ 10°
30	+ 22°
40	+ 40°
50	+ 48°
60	+ 50°
70	+ 46°
80	+ 35°
90	+ 10°
92,5	+ 3°
94	— 3°
97,5	— 1°5
100	+ 1°

Ils partent d'un orthocrésol fondant à 30° ; le premier eutectique se trouve vers 6°5 environ (déterminé d'après leur courbe) cinéol 23 %, orthocrésol 77 %. La combinaison moléculaire fond à 50° et le dernier eutectique fondant à — 3° a une composition identique à celui que nous avons trouvé, soit : cinéol 95 %, orthocrésol 5 %. L'allure de la courbe est encore identique à celle que donnent nos résultats.

Cinéol-métacrésol.

Nous avons indiqué que la détermination du point de cristallisation du métacrésol nécessite un artifice particulier, car ce corps présente le phénomène de surfusion avec une intensité remarquable.

Il en est de même des mélanges de cinéol-métacrésol et pour les portions de ces mélanges riches en

métacrésol, nous amorçons la cristallisation avec du métacrésol.

Les autres mélanges riches en cinéol doivent être refroidis dans la neige carbonique, car ils présentent aussi une surfusion marquée, le liquide extrêmement visqueux empêche la propagation de la cristallisation.

Dans ce cas, c'est donc uniquement le point de fusion que nous mentionnons.

Voici les résultats obtenus :

CINÉOL-MÉTACRÉSOL.

	Pourcentage en cinéol	Température de fusion
A	0	12°
	5	9°5
	10	7°
	15	4°
	20	1°
	25	— 3°
	30	— 7°5
E	36	— 13°5
	40	— 9°
	45	— 6°
	50	— 3°5
C	58,8	— 2°5
	60	— 3°
	65	— 3°5
	70	— 5°
	75	— 7°
E'	81,5	— 10°
	85	— 8°
	90	— 4°5
	95	— 2°
B	100	+ 1°

Les points les plus intéressants sont :

Point de fusion

Métacrésol pur + 12°

1^{er} eutectique E :

36 % de cinéol {
64 % de métacrésol..... } — 13°5

Composition équimoléculaire C :

58,8 % de cinéol {
41,2 % de métacrésol..... } — 2°5

2^e eutectique E' :

81,5 % de cinéol {
18,5 % de métacrésol } — 10°
Cinéol pur..... + 1°

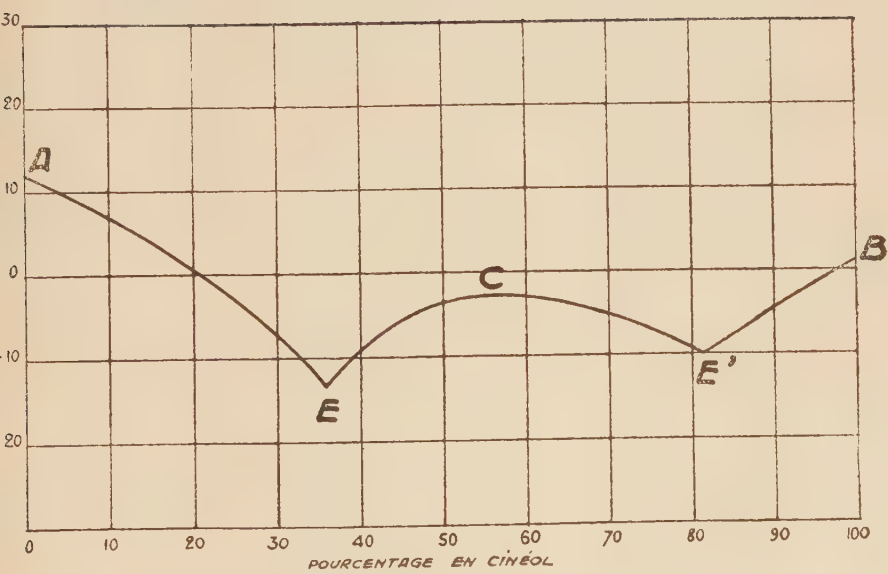
Les résultats sont indiqués sur la courbe XIII.

Les résultats de Bellucci et Grassi sont :

Pourcentage en cinéol	Température de fusion
0	+ 4°
10	— 1°
20	— 6°
30	— 12°
35	— 17°
40	— 14°
50	— 6°
60	— 5°
70	— 12°
75	— 16°
80	— 13°
90	— 6°
100	+ 1°

D'après la courbe donnée par ces auteurs, le premier eutectique fond à - 19° (37 % de cinéol pour 63 % de métacrésol) le complexe équimoléculaire C (58 %

XIII. CINEOL METACRESOL



de cinéol pour 42 % de métacrésol), à -4°5, et le dernier eutectique (74,5 % de cinéol pour 25,5 % de métacrésol) à — 17°.

Malgré les différences importantes observées dans les points de fusion, les deux courbes ont même allure ; c'est un W, mais beaucoup moins accentué que dans les cas cinéol-phénol et cinéol-ortho-crésol. On remarque en outre que la combinaison équimoléculaire a un point de fusion plus bas que celui du métacrésol.

Cinéol-paracrésol.

La détermination du point de cristallisation ne présente aucune particularité (courbe XIV) :

	Pourcentage en cinéol	Température de cristallisation
A	0	34°7
	5	30°
	10	26°
	15	22°5
	20	16°
	25	9°5
	30	2°5
	35	— 7°
E	40	— 20°
	45	— 12°
	50	— 5°
	55	0
C	58,8	2°6
	65	2°
	70	— 2°
	75	— 8°
E'	80	— 15°
	85	— 9°5
	90	— 5°
	95	— 2°
	100	+ 1°

Les cinq points à retenir sont :

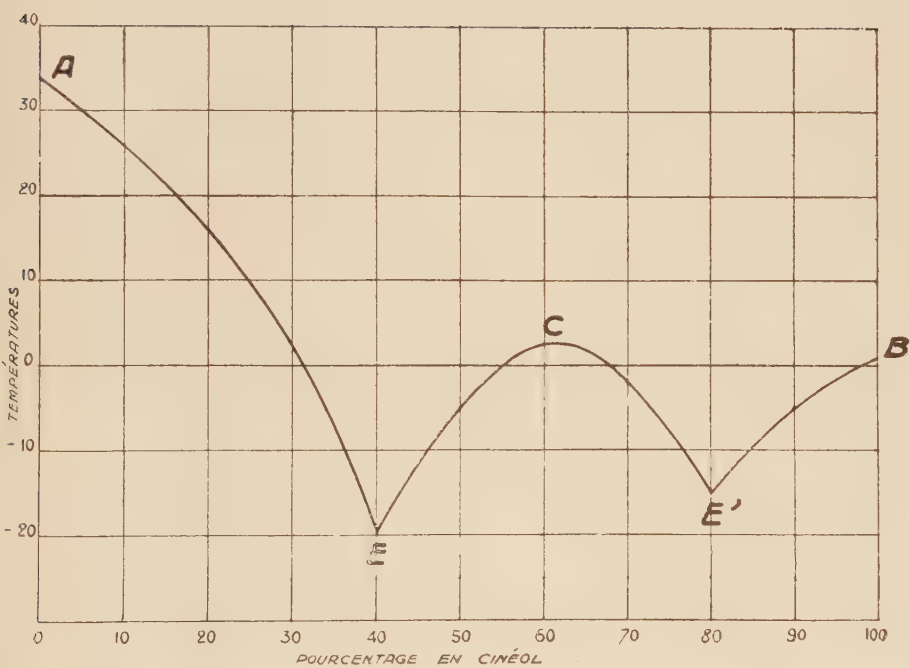
	Point de cristallisation
Paracrésol	+ 34°7
1 ^{er} eutectique E :	
40 % de cinéol	{ — 20°
60 % de paracrésol	
Combinaison équimoléculaire C :	
58,8 % de cinéol	{ + 2°6
41,2 % de paracrésol	
2 ^e eutectique E' :	
80 % de cinéol	{ — 15°
20 % de paracrésol	
Cinéol pur.....	+ 1°

Le point de fusion s'abaisse régulièrement de + 34°7 à — 20°, premier eutectique. Il y a donc entre les deux une différence très marquée (de 50°).

Comparons aux résultats de Bellucci et Grassi :

Pourcentage en cinéol	Température de cristallisation
0	+ 36°
10	+ 30°
20	+ 17°
30	— 2°
35	— 14°
40	— 13°
50	— 1°
60	+ 1°5
65	0
70	— 1°5
75	— 5°5
80	— 11°
90	— 4°
100	+ 1°

XIV. CINÉOL - PARACRÉSOL



Le premier eutectique (37 % de cinéol pour 63 % de paracrésol) fond à -19° , la combinaison moléculaire (58,8 % de cinéol pour 41,2 % de paracrésol) à $+1,5^{\circ}$, et le deuxième eutectique (79 % de cinéol pour 21 % de paracrésol) à -12° .

Nous constatons donc que les diagrammes exprimant le point de fusion des mélanges de cinéol avec le phénol, l'ortho, le méta et le paracrésol ont le même tracé général. On observe l'existence de deux eutectiques, le dernier ayant un point de fusion plus élevé que le premier, et d'une combinaison équimoléculaire, occupant le sommet de la courbe. Le point de fusion de cette combinaison est, sauf pour l'orthocrésol, toujours inférieur au point de fusion du phénol pur.

Cinéol-xylénols.

Il existe cinq xylénols ; deux dérivent de l'orthoxylène : xylénol 1.2 [3], et xylénol 1.2 [4] ; deux autres du métaxylène : xylénol 1.3 [4] et xylénol 1.3 [5] et un de l'orthoxylène : xylénol 1.4 [2].

Nous nous sommes procuré l'orthoxylénol 1.2 [4], le métaxylénol 1.3 [5], et le paraxylénol, et nous avons établi comme précédemment les courbes de cristallisation du mélange de ces xylénols avec le cinéol.

1^o CINÉOL-ORTHOXYLÉNOL 1. 2 [4].

L'orthoxylénol 1. 2 [4] se présente en cristaux de P. F 65° et P. E 225° . Il ne se dissout pas à froid

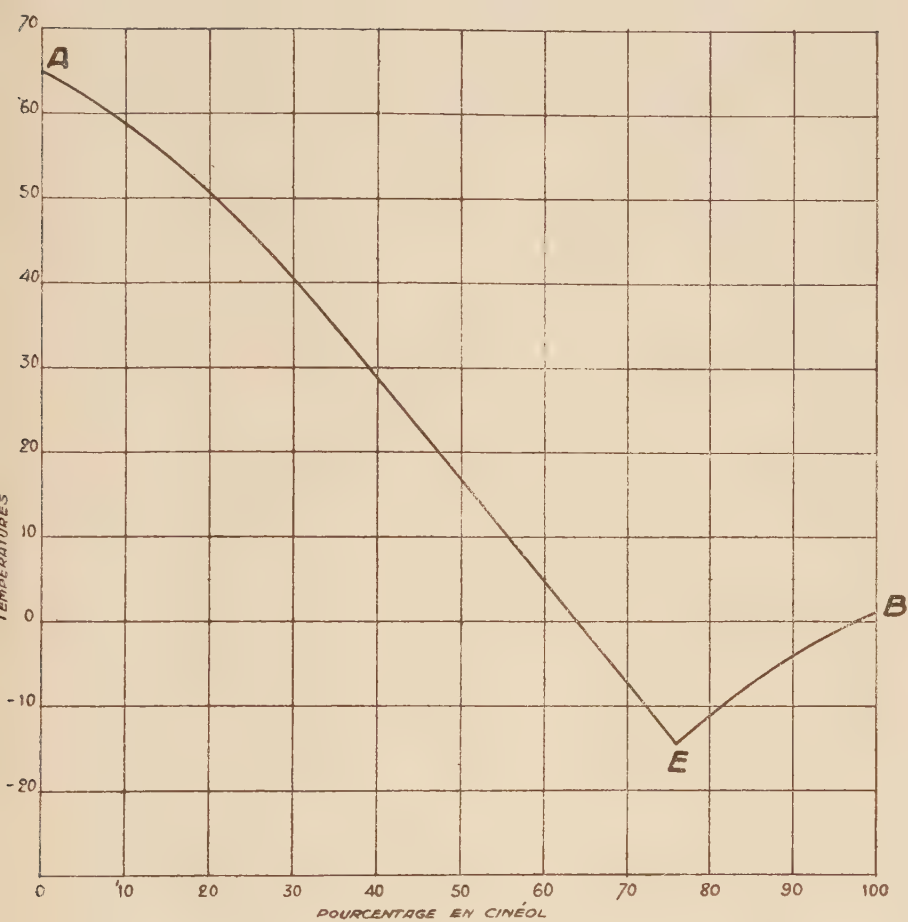
dans le cinéol. Le mélange doit être chauffé au bain-marie pour être homogénéisé.

Nous avons trouvé que la courbe de cristallisation est en V (XV).

	Pourcentage en cinéol	Température de cristallisation
	—	—
A	0	65°
	5	62°5
	10	58°5
	15	55°
	20	51°
	25	46°
	30	40°5
	35	35°
	40	28°5
	45	23°
	50	17°
	55	11°
	60	4°5
	65	— 1°5
	70	— 7°5
E	76	— 14°5
	80	— 11°
	85	— 7°5
	90	— 4°
	95	— 1°5
B	100	+ 1°

L'eutectique fond à —14°5 et a pour composition 76 % de cinéol et 24 % d'orthoxylnol. L'examen de la courbe ne révèle pas l'existence d'une combinaison équimoléculaire, car le mélange fait dans des proportions convenables : 1 molécule de cinéol pour 1 molécule de xylénol (55,7 % de cinéol pour 44,3 % de xylénol) a un point de fusion de +9°6, et se trouve

XV - CINÉOL . ORTHOXYLÉNOL 1.2 (4)



sur la branche descendante de la courbe : il n'y a donc pas de maximum.

2° CINÉOL-MÉTAXYLÉNOL 1. 3 [5].

Le métaxylénol 1. 3 [5] a un point de fusion de 68° et un P. E de 219°. La courbe de cristallisation des mélanges cinéol-métaxylénol est en V.

	Pourcentage en cinéol	Température de cristallisation
A	0	68°
	5	66°
	10	60°
	15	55°
	20	49°5
	25	44°
	30	38°
	35	31°5
	40	24°5
	45	17°
	50	9°
	55	1°5
	60	— 6°
E	65	— 13°5
	70	— 11°5
	75	— 9°
	80	— 7°5
	85	— 5°
	90	— 3°5
B	95	— 1°5
	100	+ 1°

L'eutectique a un point de fusion —13°5 et pour composition sensiblement : 65 % de cinéol pour 35 % de métaxylénol. Pas de combinaison moléculaire révélée par ce diagramme (XVI).

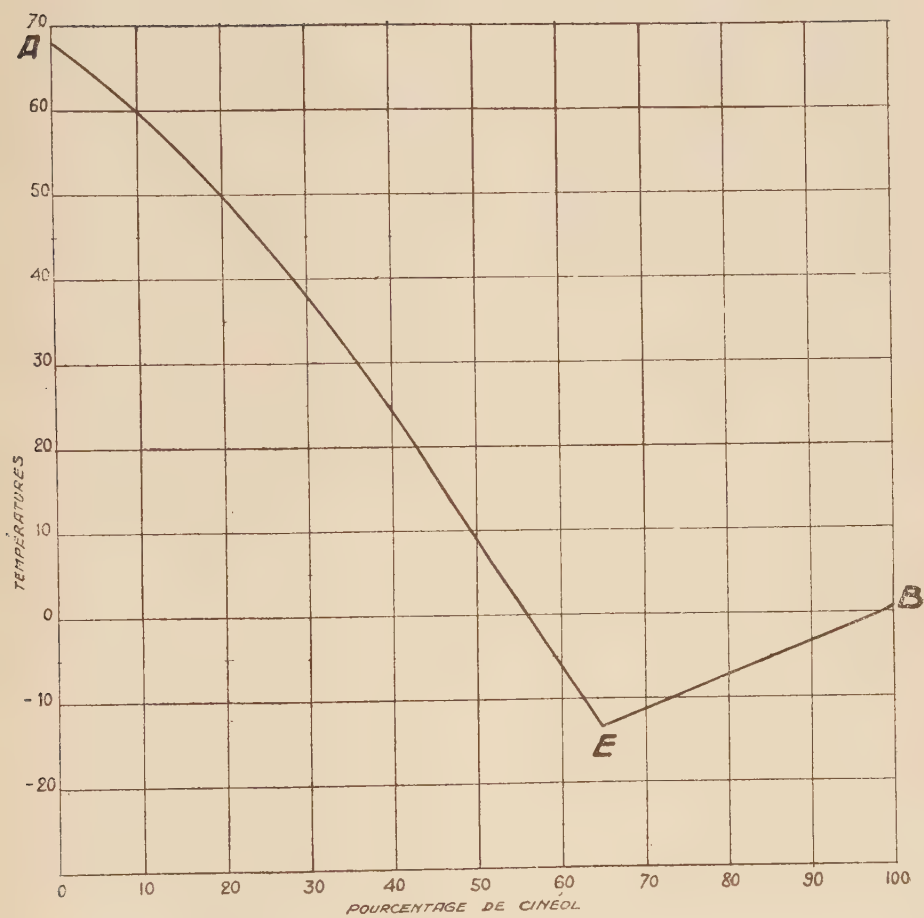
3° CINÉOL-PARAXYLÉNOL I. 4 [2].

Nous partons d'un produit ayant un P. F de 74°5 et P. E 211°. La température de fusion du mélange s'abaisse progressivement, jusqu'à —4°, température d'eutexie, correspondant à 86,6 % de cinéol pour 13,4 % de xylénol. Ce point d'eutexie se place plus à droite sur cette courbe que sur les précédentes (courbe XVII).

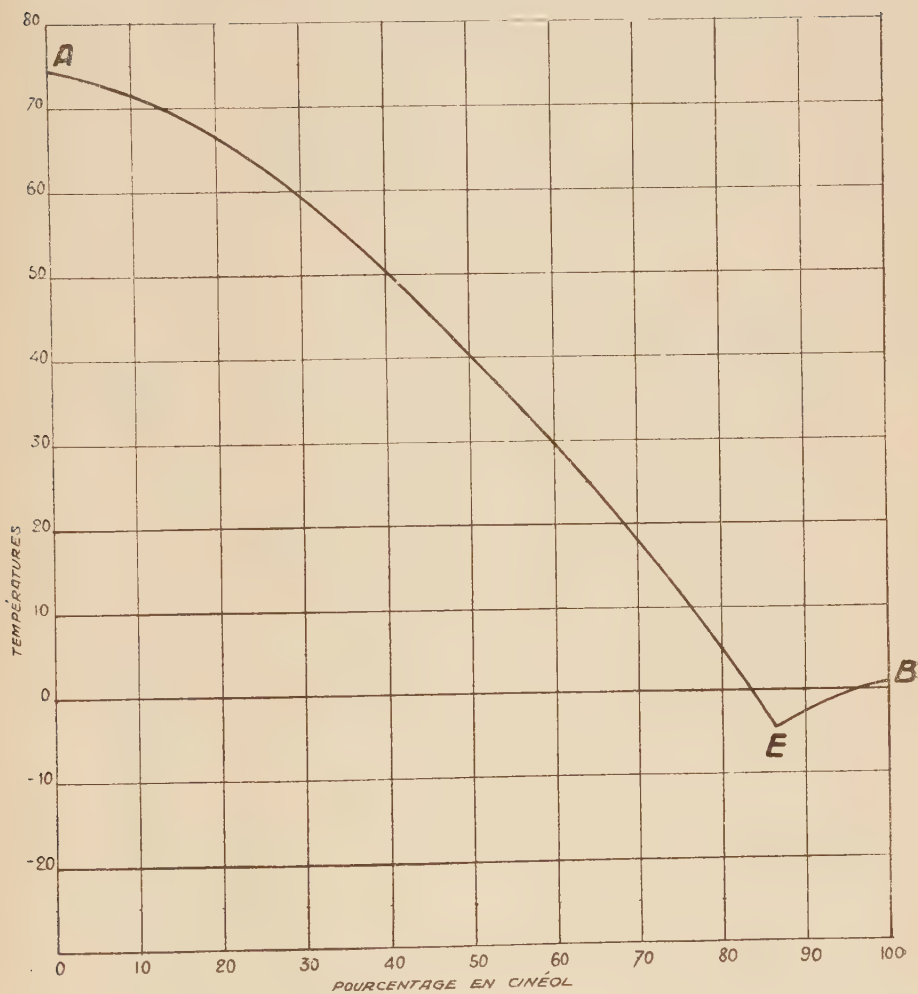
	Pourcentage en cinéol	Température de cristallisation
A	0	74°5
	5	73°
	10	71°5
	15	69°
	20	66°5
	25	63°
	30	59°5
	35	55°
	40	50°5
	45	45°5
	50	40°
	55	35°
	60	29°5
	65	24°
	70	18°
	75	11°5
	80	5°
E	86,6	— 4°
	90	— 2°5
	95	— 0°5
B	100	+ 1°

Pour les 3 xylénols examinés, l'étude thermique des mélanges avec le cinéol ne montre pas l'existence de combinaisons analogues à celles que l'on observe pour le phénol et les 3 crésols.

XVI - CINÉOL - MÉTAXYLÉNOL 1.3.(5)



XVII. CINÉOL . PARAXYLÉNOL . 1.4.(2)



CHAPITRE III

Application.

Dosage du cinéol dans les essences.

Le cinéol est un dérivé terpénique monocyclique existant dans de nombreuses essences et spécialement dans les essences d'eucalyptus. *Eucalyptus globulus*, espèce officinale, fournit les essences les plus riches en eucalyptol. Leur valeur commerciale, et leur action pharmacodynamique, sont fonction de leur teneur en cinéol, aussi, depuis longtemps, s'est-on préoccupé de la détermination de cette teneur. Nous n'examinerons pas tous les nombreux procédés de dosage proposés mais principalement ceux qui sont couramment utilisés comme méthode officielle.

Ce sont : le procédé de la pharmacopée espagnole de 1930 [6] et le procédé de la pharmacopée britannique de 1932 [14].

1° Le procédé de la pharmacopée espagnole est un dosage volumétrique qui s'inspire du procédé à la résorcine signalé dans le *Bulletin* de Schimmel en 1908 [12]. Il utilise la propriété que possède le cinéol de se combiner à la résorcine ; cette combinaison

étant soluble dans la solution concentrée de résorcine, la partie non cinéol surnage, et on mesure son volume. Ce procédé rappelle celui par lequel on dose les aldéhydes dans les essences, mais on remplace la solution bisulfite par une solution de résorcine. La technique préconisée à l'article essence d'eucalyptus, p. 309 est la suivante :

Dans un matras de 100 cm³ à col gradué, introduire 10 cm³ d'essence à examiner et une quantité de solution de résorcine à 50 % suffisante pour emplir aux quatre cinquièmes. Agiter vivement pendant cinq minutes, puis circulairement pour favoriser la montée à la partie supérieure des gouttes d'essence qui pourraient adhérer aux parois. Laisser reposer jusqu'à ce que le liquide soit complètement clair ; ajouter alors peu à peu de la solution de résorcine, jusqu'à ce que la surface de séparation du liquide coïncide avec le zéro de la graduation. Lire le volume occupé par la couche supérieure et retrancher du volume initial (10 cm³), multiplier par 10. On a le volume d'eucalyptol contenu dans 100 cm³ du produit essayé.

Quand on opère avec des essences très riches en eucalyptol il convient de les diluer dans leur volume d'essence de térébenthine pour éviter la cristallisation du complexe eucalyptol-résorcine qui pourrait provoquer la solidification de toute la masse et faire échouer l'opération ;

2^o Un autre procédé, inscrit autrefois à la pharma-

copée britannique de 1914, et imaginé par Helbing et Passmore (Cités d'après Planchon [10]) utilisant la faculté de combinaison du cinéol avec l'acide phosphorique. Dans un vase de Bohême entouré de glace on met 10 gr. d'essence et on ajoute goutte à goutte en remuant sans cesse de l'acide phosphorique concentré de $d = 1,75$. Dans ces conditions, le produit se colore faiblement et la fin de la réaction se perçoit à l'apparition d'une coloration rouge intense. Cesser à ce moment d'ajouter de l'acide, un excès ramènerait le produit à l'état pâteux.

On comprime fortement à la presse la masse cristalline entre des doubles de papier buvard renouvelés jusqu'à ce que le papier ne porte plus de tache huileuse ; on pèse alors les cristaux dans un vase taré et leur poids multiplié par 6,11 donne la teneur % en cinéol ;

3° Le dernier procédé par voie chimique que nous citerons est indiqué par Schimmel (13), il a été publié par Dodge en 1912. Il est basé sur le fait que le cinéol n'est pas sensiblement attaqué à froid par le permanganate de potassium, tandis que les autres composants des essences sont oxydés.

4° La pharmacopée britannique de 1932 a adopté la technique indiquée en 1920 par Tusting Cooking (16). Elle a pour principe la détermination du point de cristallisation du mélange en proportions convenables d'orthocrésol et d'essence. Le résultat trouvé et reporté sur le tableau d'étalonnage, indique direc-

tement le pourcentage de cinéol contenu dans l'essence essayée. Voici la technique indiquée :

Dans un tube épais de 15 mm. de diamètre sur 80 mm. de long, mettre 3 gr. soigneusement pesés d'essence, ou d'eucalyptol, séchés auparavant par agitation avec du chlorure de calcium. Ajouter 2 gr. 10 d'orthocrésol sec. Introduire un thermomètre gradué en cinquième de degré et noter à ce moment le point le plus élevé de la colonne thermométrique. Chauffer légèrement le tube jusqu'à ce que le contenu soit complètement homogénéisé. Introduire le tube dans le bouchon de liège troué, d'une bouteille à large goulot ; celle-ci constitue un manchon d'air qui ralentit et régularise le refroidissement. On laisse refroidir jusqu'à ce que la cristallisation commence ou jusqu'à ce que la température soit tombée au point préalablement noté. Agiter vigoureusement le thermomètre en frottant le réservoir le long de la paroi du tube d'un mouvement de va-et-vient afin de provoquer une rapide cristallisation. Continuer l'agitation aussi longtemps que monte la température. Prendre le point le plus haut de remontée de la colonne de mercure comme point de fusion. Fondre le mélange et répéter la détermination du point de fusion jusqu'à l'obtention de la concordance des deux résultats consécutifs, parce que la première température notée est toujours plus basse que le véritable point de fusion.

Le tableau suivant donné par la Pharmacopée Britannique indique directement ou s'il y a lieu, par

interpolation, le pourcentage de cinéol correspondant au point de fusion.

Point de cristallisation	% de cinéol	Point de cristallisation	% de cinéol
24°	45,6	41°	68,6
25°	46,9	42°	70,5
26°	48,2	43°	72,3
27°	49,5	44°	74,2
28°	50,8	45°	76,1
29°	52,1	46°	78,0
30°	53,4	47°	80,0
31°	54,7	48°	82,1
32°	56,0	49°	84,2
33°	57,3	50°	86,3
34°	58,6	51°	88,8
35°	59,9	52°	91,3
36°	61,2	53°	93,8
37°	62,5	54°	96,3
38°	63,8	55°	99,3
39°	65,2	55°2	100,0
40°	66,8		

L'orthocrésol employé doit être sec avec un point de fusion au moins égal à 30°. Etant très hygroscopique il sera conservé dans un petit flacon bien bouché pour éviter la présence d'humidité qui peut abaisser les résultats de 5 %.

En examinant les diagrammes de fusibilité précédemment indiqués (courbes XI, XII, XIII, XIV), on pourrait penser qu'ils peuvent servir tous au dosage du cinéol dans les essences en conservant les parties C. E. A et en appliquant le procédé de la pharmacopée britannique. Mais pour les établir nous avons opéré avec des produits purs en faisant varier les proportions des constituants du mélange. Dans un

dosage complexe, le phénol utilisé sera pur, mais l'essence renferme une quantité indéterminée de cinéol et de terpène qui doit avoir une influence sur le point de fusion de l'ensemble. Aussi sera-t-il nécessaire de refaire une courbe d'étalonnage en mélangeant le composé phénolique choisi à des quantités variables et connues de cinéol pur et des terpènes que l'on peut rencontrer dans les essences d'eucalyptus.

Il s'agit donc :

- 1^o de choisir le constituant phénolique le mieux approprié ;
- 2^o de se procurer les terpènes que l'on rencontre dans les essences ;
- 3^o de faire la courbe d'étalonnage ;
- 4^o de comparer le résultat obtenu à ceux de la méthode de la pharmacopée espagnole.

1^o Choix du composé phénolique.

L'orthocrésol est le composé phénolique employé par le Codex anglais ; il est évident que d'après les diagrammes établis c'est celui qui donne par mélange avec le cinéol les points de fusion les plus faciles à déterminer. En effet le mélange avec le cinéol présente une surfusion peu marquée et en outre tous les points des diagrammes compris dans les parties C. E. A sont au-dessus de 0°. Il n'en est pas de même pour les autres phénols. Par l'emploi de l'orthocrésol

nous avons donc un mélange facile à faire cristalliser.

Enfin, l'orthocrésol est un produit de préparation moins compliquée, et par suite moins coûteux que les deux autres crésols. Mais il est nécessaire, pour le dosage du cinéol d'avoir un produit très pur.

L'orthocrésol, bien que possédant un point de fusion assez élevé, peut demeurer très longtemps à l'état surfondu, à la température du laboratoire.

Dans les essais effectués, au lieu de peser le produit solide, qui très rapidement peut fixer l'humidité, ce qui a alors pour résultat l'abaissement du point de fusion, nous avons utilisé l'orthocrésol liquide.

2^o Préparation des terpènes.

Les terpènes que l'on rencontre dans les essences à cinéol sont nombreux. Pour les essences d'eucalyptus Schimmel [13] cite : le phellandrène, l'eudesmol, le globulol. Nous ne pouvions songer à nous procurer ces corps, et nous ignorons dans quelles proportions ils se trouvent dans les essences ; les proportions et probablement même la nature des terpènes doivent différer d'une essence à l'autre, aussi nous avons songé à les extraire en totalité des essences d'eucalyptus sans chercher à fractionner.

Mais nos essais ont été peu fructueux, car ces essences sont constituées par du cinéol dans la proportion de 90 % environ. La partie non cinéol est donc très faible et il aurait fallu traiter des quantités trop importantes d'essence.

Nous nous sommes alors adressé à l'essence de Niaouli purifiée (1) en opérant comme il est indiqué ci-dessous.

L'essence est introduite dans une ampoule à décantation avec son volume d'éther de pétrole léger. On ajoute de la solution de résorcine à 50 % et agite énergiquement pendant cinq à dix minutes. Après un repos de plusieurs jours, le liquide inférieur est soutiré, et la partie supérieure, constituée par une solution étheropétrolique de terpène et d'un peu de cinéol, est de nouveau agitée avec la solution de résorcine. Après sa séparation la solution de résorcine est soutirée. De la même façon, la solution de terpène est agitée avec la soude diluée pour éliminer la résorcine, puis avec de l'eau distillée. Par exposition à l'air d'abord, à l'étuve à 100° ensuite, pendant quelques heures, l'éther de pétrole et l'eau sont éliminés.

Nous avons pratiqué alors l'épreuve de distillation. Pour cela nous introduisons dans un petit ballon 100 cmc. de terpène; le ballon est chauffé et le liquide qui distille est recueilli. Nous notons simultanément le volume du liquide passé et la température de la vapeur. Voici les résultats obtenus :

1. L'essence de Niaouli renfermant des corps réducteurs aldéhydiques, la purification consiste à maintenir quelques heures au voisinage de 100°, et en agitant fréquemment, l'essence brute avec une solution de plombite de soude. Par entraînement à la vapeur, décantation et dessiccation, on obtient l'essence de Niaouli purifiée.

	Températures	Volume de distillat recueilli pour 100 cm ³ mis en œuvre
Départ	160°	—
	165°	6 cm ³
	167°	12
	168°	18
	170°	24
	171°	30
	173°	36
	175°	42
	177°	54
	183°	60
	195°	66
	204°	72
	213°	75
	230°	78
	247°	81
	260°	84
	268°	90

A partir de 213°, nous constatons qu'il y a décomposition avec production d'eau : cette décomposition se manifeste par de brusques déflagrations. A ce moment, la température monte très rapidement. Lorsque nous arrêtons il reste 10 cmc. environ de liquide jaune brun dans le ballon.

Ce résultat est représenté par la courbe XVIII.

Enfin, sur une portion nous déterminons les constantes physiques :

$$d_{20/4} = 0,871$$

$$n_D = 1,477$$

La déviation polarimétrique déterminée avec un tube de 1^{dm}, en lumière jaune, est de + 1°10' d'où

$$\alpha_D = + \frac{1,16}{0,871} = + 1^{\circ}35$$

3° Pratique de l'étalonnage.

Pour cet étalonnage nous avons utilisé la technique indiquée par la pharmacopée britannique en augmentant un peu les proportions des constituants.

Dans une série de tubes à bouchage émeri nous introduisons 2 gr. 80 d'orthocrésol sec, en surfusion, et 4 gr. de mélange en proportion variable de cinéol desséché et de terpènes. Le point de cristallisation est déterminé à l'aide d'un thermomètre Baudin.

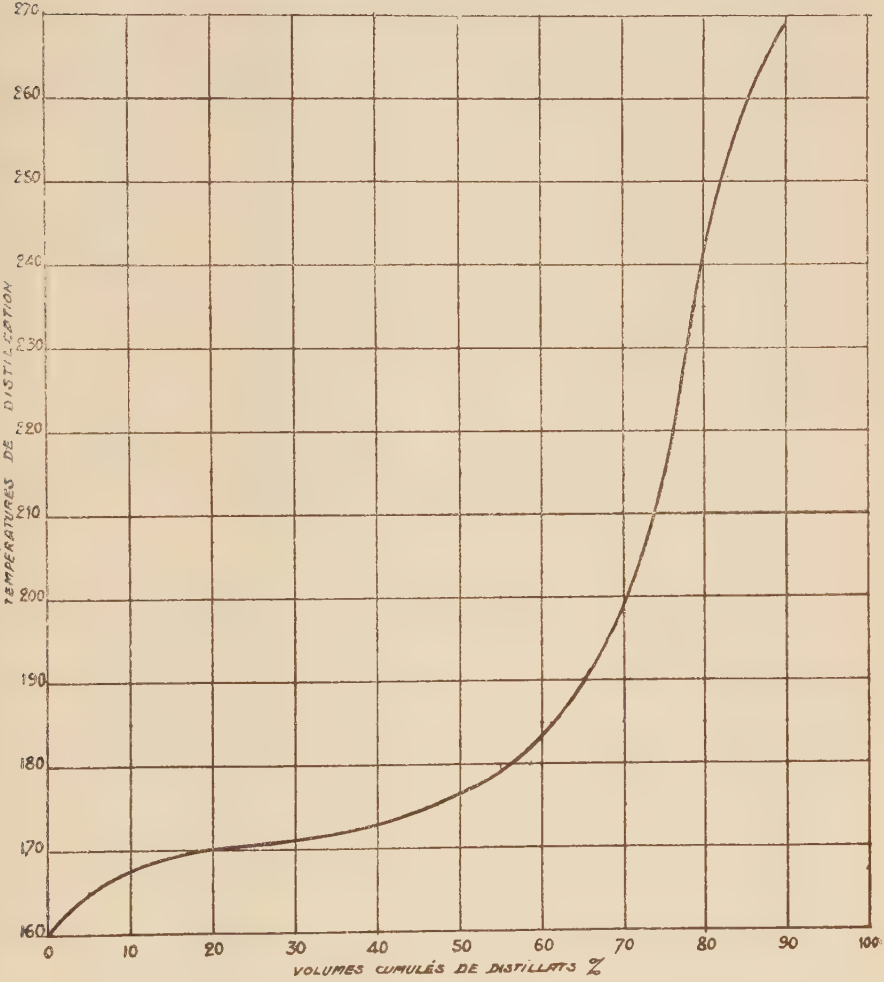
Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau suivant :

TEMPÉRATURES DE CRISTALLISATION DES MÉLANGES
D'ESSENCE D'EUCALYPTUS ET D'ORTHOCRÉSOL
EN FONCTION DE LA RICHESSE EN CINÉOL DE L'ESSENCE.

Température de cristallisation	Teneur en cinéol de l'essence d'eucalyptus (grammes pour cent grammes)
56°4	100
56°	99
55°	96,2
54°	94
53°	91,8
52°	89,4
51°	87,1
50°	85
49°	82,5
48°	80,5

(Voir la fin de ce tableau à la page 107)..

XVIII DIAGRAMME DE DISTILLATION DES TERPÈNES DE L'ESSENCE DE NIAOULI PURIFIÉE



Température de cristallisation	Teneur en cinéol de l'essence d'eucalyptus (grammes pour cent grammes)
47°	78,5
46°	76,4
45°	74,5
44°	72,8
43°	71
42°	69,2
41°	68
40°	66,2
38°	63,2
36°	60
34°	57,2
32°	54,5
30°	52
28°	49,5
26°	46,3
24°	45,2
22°	43
20°	41
18°	39

La courbe correspondante (XIX), est tracée sur le graphique à côté de celle que donnent les chiffres du Codex anglais. Cette dernière se place un peu au-dessous ; de sorte que son utilisation dans le cas de l'emploi de l'orthocrésol pur (P.F 30°85) conduit, comme le montre l'examen du graphique, à des chiffres plus élevés.

4° Comparaison des résultats de dosage.

Nous avons comparé les résultats fournis par la méthode de la pharmacopée espagnole légèrement modifiée pour en augmenter la précision, à celle que fournit la méthode de détermination du point de cris-

tallisation, précédemment décrite, en utilisant notre courbe d'étalonnage.

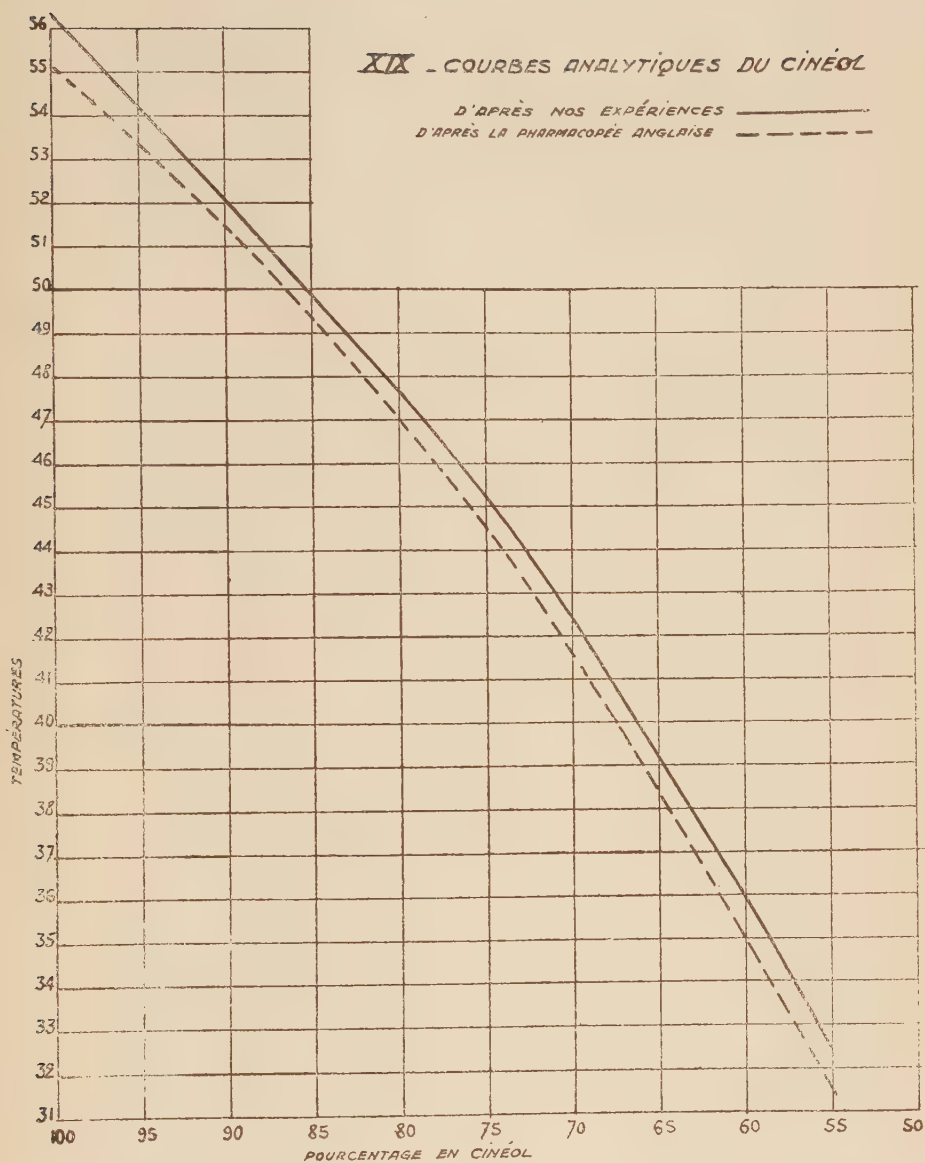
Dans la méthode de la pharmacopée espagnole, on n'opère que sur un volume de 10 cm³ dans un flacon de 100 cm³. Nous avons effectué les dosages sur une quantité minimum de 20 cm³ dans une fiole conique de 300 cm³ environ surmontée d'un long col, d'un volume de 50 cm³, gradué en dixièmes, et terminé par une ampoule à bouchon émeri. Nous introduisons dans ces récipients l'essence à analyser, un volume égal d'essence de térébenthine fraîchement distillée, et de la solution de résorcine à 50 % en quantité suffisante pour emplir presque complètement la partie conique du flacon. Le bouchon est adapté et après agitation énergique de cinq minutes, on ajoute de la solution de résorcine de façon telle que le liquide affleure presque au sommet de la graduation. Après un repos de plusieurs jours (au moins deux), l'émulsion est détruite ; à la partie supérieure dans la graduation, la portion non cinéol de l'essence est mesurée. Soit N son volume. Si n est le volume d'essence de térébenthine et aussi d'essence à analyser, prélevée pour le dosage, le pourcentage de cinéol en volume contenu dans l'essence à analyser sera :

$$\frac{n - (N - n)}{n} \times 100 = \frac{2n - N}{n} \times 100$$

Pour comparer les résultats que donne la méthode à la résorcine de la pharmacopée espagnole, à ceux que donne la méthode par détermination du point de

XIX - COURBES ANALYTIQUES DU CINÉOL

D'APRÈS NOS EXPÉRIENCES ———
D'APRÈS LA PHARMACOPÉE ANGLAISE - - - - -



cristallisation, il est nécessaire de transformer, pour les premiers, les volumes en poids.

Soit D , la densité du cinéol, d , la densité de l'essence et V , le pourcentage en volume de cinéol contenu dans l'essence. Un calcul très simple montre que le même pourcentage exprimé en poids sera de :

$$\frac{V D}{d}$$

La densité du cinéol est d'après le Codex de 0,940. nous avons dû déterminer par la méthode du flacon la densité des essences analysées. Celle du cinéol pur était

$$n_{20/4} = 0,925$$

RÉSULTATS

1° ESSENCE DE NIAOULI.

$$d_{20/4} = 0,92$$

a) *Pharmacopée espagnole* :

Prise d'essai	{	Essence de Niaouli.....	20 cm ³
		Essence de térébenthine.....	20 cm ³
		Solution de résorcine à 50 %.	

Résultats : 58,4 % de cinéol (en volume).
58,8 % de cinéol (en poids).

b) *Procédé par détermination du point de fusion* :

Prise d'essai	{	Orthocrésol....	2 gr. 106	} Proportion $\frac{2,8}{4}$
		Essence	3 gr. 007	

P. F.....	34°6
Teneur en cinéol	58,3 %

2° ESSENCE DE NIAOULI PURIFIÉE.

$$d_{20/4} = 0,917$$

a) *Pharmacopée espagnole* :

Prise d'essai	{	Essence de Niaouli purifiée.....	20 cm ³
		Essence de térébenthine.....	20 cm ³
		Solution de résorcine à 50 %.	

Résultats : 60,3 % de cinéol (en volume)
60,9 % de cinéol (en poids).

b) *Procédé par détermination du point de fusion* :

Prise d'essai	{	Orthocrésol.....	2 gr. 119	} Proportion $\frac{2,8}{4}$
		Essence.....	3 gr. 08	

P. F..... 36°5

Teneur en cinéol 60,5 %

3° ESSENCE D'EUCALYPTUS D.

$$d_{20/4} = 0,93$$

a) *Pharmacopée espagnole*.

Prise d'essai	{	Essence d'eucalyptus.....	10 cm ³
		Essence de térébenthine.....	20 cm ³
		Solution de résorcine à 50 %.	

Résultats : 89,3 % de cinéol (en volume).
88,9 % de cinéol (en poids).

b) *Procédé par détermination du point de fusion* :

Prise d'essai	{	Orthocrésol.....	2,089	} Proportion $\frac{2,8}{4}$
		Essence	2,898	

P. F. 51,5

Teneur en cinéol..... 88,2 %

Ces résultats sont résumés dans le tableau suivant qui indique le pourcentage en poids de cinéol dans les diverses essences.

	Pharmacopée espagnole	Méthode par détermination du PF
Essence de Niaouli.....	58,8	58,3
Essence de Niaouli purifiée	60,9	60,5
Essence d'eucalyptus D	88,9	88,2

L'examen de ce tableau montre que les chiffres fournis par notre courbe d'étalonnage sont légèrement inférieurs à ceux obtenus avec la méthode à la résorcine.

En utilisant un orthocrésol pur, la méthode des points de cristallisation nous semble préférable à la méthode à la résorcine de la pharmacopée espagnole.

L'opération se borne à deux doubles pesées, et à la détermination d'un point de cristallisation qu'il faut répéter jusqu'à obtention d'un résultat constant.

Dans la méthode de la pharmacopée espagnole, il faut mesurer des liquides avec précision, chose facile, agiter pendant cinq minutes, et attendre au moins quarante-huit heures pour effectuer la lecture des résultats : ce résultat est exprimé en volume, et comme le plus souvent on a coutume de l'exprimer en poids, il est nécessaire de prendre la densité de l'essence et d'effectuer un calcul supplémentaire si l'on veut avoir un chiffre plus rigoureux.

D'autre part, pour les essences riches en cinéol, la combinaison cinéol-résorcine peut cristalliser dans une solution concentrée de résorcine en provoquant une prise en masse. L'opération doit alors être recommencée en opérant sur une plus faible quantité d'essence, et en ajoutant de l'essence de térébenthine.

Enfin, si l'on se borne strictement à la technique indiquée par cette pharmacopée, la précision n'est pas très grande car le dosage est effectué sur une faible prise d'essai.

CONCLUSIONS

Nous avons repris les travaux de Bellucci et Grassi et de Tusting Cooking, sur les combinaisons du cinéol et de quelques phénols.

Dans ce but nous nous sommes efforcé d'employer des composés rigoureusement purs, dont le mode de préparation ou de purification ont été indiqués ; les courbes de cristallisation, pour les mélanges de cinéol-phénol, et cinéol-crésol, ortho, méta ou para, ont toutes la même allure : ce sont des courbes présentant deux eutectiques. Elles montrent l'existence d'une combinaison moléculaire de cinéol et du phénol ou des crésols. Pour l'orthocrésol cette combinaison possède la curieuse propriété de fondre à une température plus élevée que le crésol lui-même.

La combinaison orthocrésol nous a d'ailleurs servi à la préparation du cinéol pur car nous disposions d'une quantité importante d'orthocrésol. Les combinaisons du cinéol et des crésols semblent être dues à la fonction éther-oxyde du cinéol. On observe en effet une élévation de température par mélange du crésol commercial aussi bien avec le cinéol qu'avec de l'oxyde d'éthyle.

Nous n'avons pas constaté l'existence de combinaison entre le cinéol et les xylénols, les courbes de cristallisation étant en V comme les courbes des mélanges ordinaires.

Dans la dernière partie de notre travail, nous avons étudié une méthode cryoscopique de dosage du cinéol dans les essences. Cette méthode consiste à déterminer la température de cristallisation d'un mélange en proportions définies d'essence à analyser et d'orthocrésol pur (P. F : 30°85). Elle s'inspire donc directement du procédé de dosage préconisé par la pharmacopée britannique de 1932.

Comme nous l'avons indiqué en décrivant le mode opératoire, cette pharmacopée prescrit l'emploi d'un orthocrésol dont le point de fusion ne doit pas être inférieur à 30°.

Cherchons, d'après les courbes établies, la proportion, d'impuretés que peut contenir un orthocrésol ayant un point de fusion de 30°.

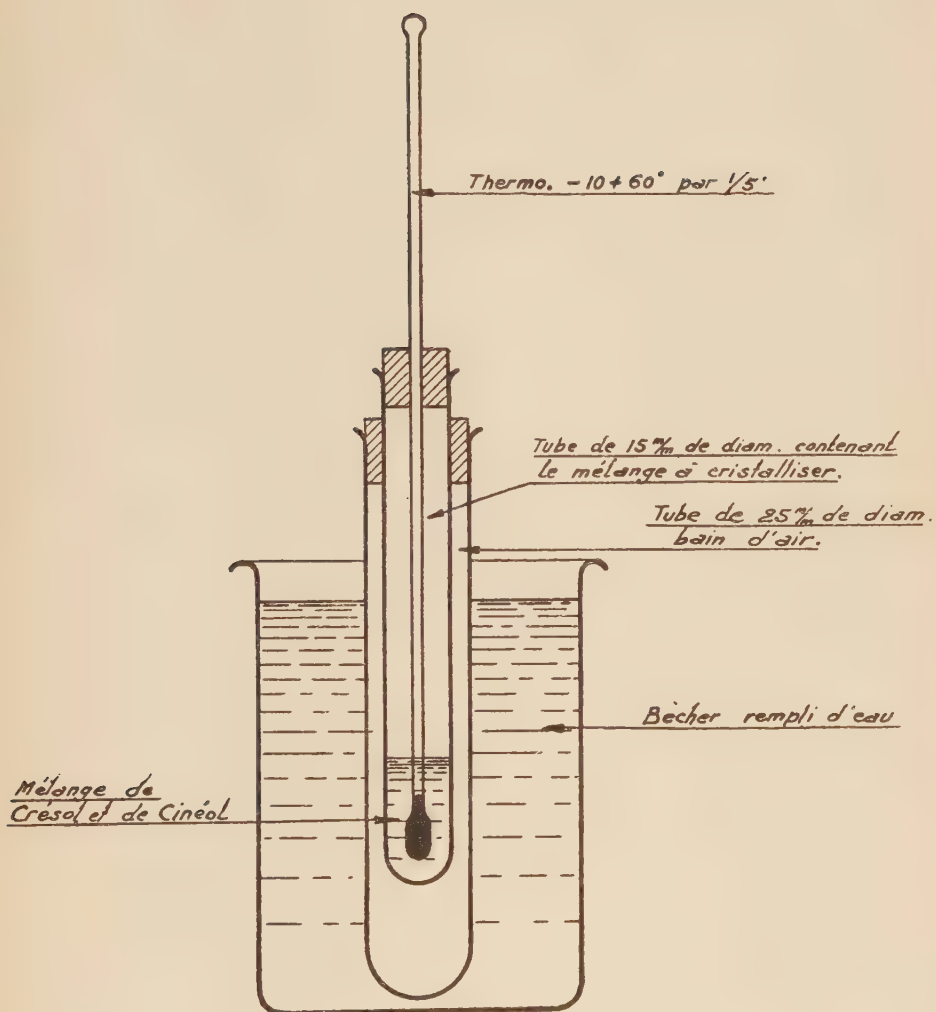
La courbe X montre qu'un tel orthocrésol peut contenir environ 0,4 % d'eau.

La courbe I des points de fusion des mélanges phénol-orthocrésol, nous montre que ce crésol est à 96 % et renferme donc 4 % de phénol.

D'après les courbes (VIII et IX) donnant le point de fusion des mélanges de métacrésol-orthocrésol et de paracrésol-orthocrésol, nous voyons que l'orthocrésol contient soit environ 2 % de métacrésol, soit 3 %, de para.

Enfin, la courbe II permet de constater que l'orthoparacrésol contient 1,6 % de méta paracrésol 60/40.

En résumé, un orthocrésol dont le point de fusion est de 30° peut renfermer :



DISPOSITIF UTILISÉ POUR LA DÉTERMINATION
DE LA TEMPÉRATURE DE CRISTALLISATION

0,4 % d'eau
ou 4 % de phénol
ou 2 % de métacrésol
ou 3 % de paracrésol
ou 1,6 % de méta-paracrésolb60/40.

Comme on a pu le constater d'après les courbes, les impuretés que l'on trouve dans les crésols, conditionnent l'abaissement du point de fusion des mélanges de cinéol et de crésol.

L'orthocrésol, P. F. 30° ne peut être conseillé pour le dosage officiel du cinéol dans les essences.

Pour ce dosage il est indispensable d'employer un produit rigoureusement pur, dont le point de fusion est de 30°85. C'est celui que nous avons utilisé pour l'étalonnage, et aussi pour les dosages du cinéol que nous avons mentionnés.

En conclusion, la technique de dosage par détermination du point de cristallisation que nous proposons est la suivante :

Les déterminations du point de cristallisation sont effectuées à l'aide d'un appareil constitué par un tube à essai de 15 mm. de diamètre contenant le mélange de crésol et d'essence à examiner, et maintenu dans un tube plus large (25 mm. de diamètre) formant bain d'air. L'ensemble est immergé dans un vase cylindrique de 400 cm³ rempli d'eau (voir figure).

La température de cette eau est amenée à environ 5° au-dessous de la température de cristallisation estimée au cours d'un essai préliminaire effectué par refroidissement rapide.

Le mélange est préparé, par pesées dans le tube, de 4 gr. d'essence desséchée sur chlorure de calcium et de 2 gr. 8 d'orthocrésol pur *en surfusion* (correspondant à des proportions équimoléculaires de cinéol et de crésol). Ce mélange est réchauffé dans le tube à 10° environ au-dessus de la température de cristallisation puis agité à l'aide d'un thermomètre (gradué en cinquième de degré) de — 10 à + 60° et lentement refroidi dans l'appareil ci-dessus décrit.

Le mélange présente une surfusion et l'on provoque la cristallisation par amorçage à l'aide d'un cristal du complexe cinéol-orthocrésol. La température s'élève puis se stabilise au point de cristallisation.

L'orthocrésol doit être pur et après déshydratation présenter un point de cristallisation de 30°85. La déshydratation s'effectue en faisant bouillir le crésol dans une fiole conique, le refroidissement étant réalisé dans un dessiccateur.

Le point de cristallisation ainsi déterminé, reporté sur le tableau de la page 104 donne directement ou par interpolation la teneur en poids de cinéol pour 100 gr. d'essence examinée.

Vu : le Doyen,
PAUL GUÉRIN.

Vu : le Président de la thèse,
E. TASSILLY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris.

Pour le Recteur,
l'Inspecteur de l'Académie,

G. RIMEY.

BIBLIOGRAPHIE

1. BELLUCI (I.) e GRASSI. — Contributo alla conoscenza dei sali di ossonia. Composte di addizione de cineol. *Gazz. chim. Ital.*, 1913, 43, 2, 712.
2. BYK (H.). — Brevet allemand 100.418 du 11 janvier 1898.
3. CHARABOT, DUPONT et PILLET. — Les huiles essentielles, Paris, 1899, 15.
4. DARZENS (G.). — Brevet français 493.452 du 11 juillet 1916 et brevet anglais 107.969 et C. R. Ac. Sc., juillet 1931.
5. ETARD et BÉMONT. — C. R. Ac. Sc., 1884, 99, 272.
6. *Farmacopea official espanola*, 1930. Esencia de eucalypto, 309.
7. LEROUX (H.). — C. R. Ac. Sc., 1916, 163, 361.
8. — Point de fusion du phénol pur. *J. P. C.*, 1919, 20, 88.
9. — Etude sur le phénol et les crésols. Extrait du compte rendu du XLVII^e Congrès de la Société technique de l'industrie du gaz en France, 1924.
10. PLANCHON. — Précis de matière médicale, 1928, 2, 925.
11. RASCHIG. — Brevets allemands, 114.975 et 292.760.
12. SCHIMMEL. — Bulletin semestriel des huiles essentielles parfums synthétiques, etc., 1908, 59.
13. — Bulletin semestriel des huiles essentielles parfums synthétiques, etc., 1912, 54.

14. *The British Pharmacopeia* 1932. Determination of cineol in oil of Cajput, in oil of eucalyptus and in eucalyptol, 584.
 15. TUSTING COOKING. — Cresineol. A compound of cineol and orthocresol. *Pharmaceutical Journal*, 1920, 105, 81.
 16. — A new method for the estimation of cineol in eucalyptus oil. *Pharmaceutical Journal*, 1920, 105, 81.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
CHAPITRE I. — <i>Préparation des produits phénoliques purs</i>	11
Préparation du phénol.....	12
Orthocrésol.....	14
Purification de l'orthocrésol.....	14
Méta et paracrésol.....	23
Métacrésol pur.....	40
Paracrésol pur.....	49
Xylénols.....	55
Influence de l'eau sur le point de fusion du phénol et des crésols.....	55
CHAPITRE II. — <i>Purification du cinéol</i>	60
Etude thermique des systèmes :	
Cinéol-phénol.....	67
Cinéol-orthocrésol.....	72
Cinéol-métacrésol.....	76
Cinéol-paracrésol.....	81
Cinéol-xylénols.....	85
CHAPITRE III. — <i>Application. Dosage du cinéol dans les essences</i>	95
1 ^o Choix du composé phénolique.....	100
2 ^o Préparation des terpènes.....	101
3 ^o Pratique de l'étalonnage.....	104
4 ^o Comparaison des résultats de dosage.....	107
CONCLUSIONS.....	115
BIBLIOGRAPHIE.....	121

